

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No.

Contribution à l'Etude
des Anémies par Carence

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

le

1949

PAR

Gilbert TANTOT

Né le 9 juillet 1923, à DIJON (Côte-d'Or)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Coloniale

Médecine Infantile, Médecine du Travail

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. les Professeurs

MM. JEAN OLMER

Examineurs
de la Thèse

HECKENROTH

MONGES

VAGUE

Assesseurs

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur

98, COURS LIEUTAUD

MARSEILLE

Contribution à l'Etude
des Anémies par Carence

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

Contribution à l'Etude
des Anémies par Carence

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

le

1949

PAR

Gilbert TANTOT

Né le 9 juillet 1923, à DIJON (Côte-d'Or)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Coloniale

Médecine Infantile, Médecine du Travail

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. les Professeurs

MM. JEAN OLMER

Examineurs
de la Thèse

HECKENROTH

MONGES

VAGUE

Assesseurs

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur

98, COURS LIEUTAUD

MARSEILLE

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE

DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : J. MORIN

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM.

GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX, OLMER, ROCHE GABRIEL,

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Se rétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} PERRIN

Professeurs

Anatomie	
Anatomie Pathologique et Médecine Expérimentale	CORNIL
Bactériologie et pathologie générale	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER
Clinique Obstétricale et Gynécologique	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MORIN
Physique	DUBOULOZ
Stomatologie	BELTRAMI
Technique Chirurgicale	DE VERNEJOUL
Professeur sans chaire	ARNOUX
Professeur sans chaire	PIERI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Clinique Chirurgicale et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie expérimentale	DE VERNEJOUL



Chargés de Cours

Clinique de la Tuberculose BERTHIER

Agrégés libres

FIGARELLA

Agrégés en exercice

MM. AUDIER
BRAHIC
CHOSSON
DOR
IMBERT
PAILLAS
RECORDIER
GRISOLI
HENRY

JOUVE
LAMY
LENA
OLLIVIER
OURGAUD
PICARD
RANQUE
VAGUE

Chargés des fonctions d'Agrégés

Chimie Biologique	DUMAZERT
Histoire Naturelle	PELLISSIER
Physiologie	DONNET
Physique Biologique	ROUX
Hygiène et Clinique de la Première Enfance	BERNARD
Clinique Dermatologique	CHARPY

Enseignements complémentaires

Accouchements	CHOSSON
Anatomie Descriptive	DALMAS
Anatomie Médico-Chirurgicale	BOURRET
Anatomie et Physiologie Végétales	MOURGUES
Clinique Chirurgicale Infantile	IMBERT
Clinique Orthopédique	SALMON
Cryptogamie	PELLISSIER
Embryologie	ROMIEU
Hydrologie	RIMATTEI
Introduction à l'Etude de la Médecine	CORNIL
Législation Pharmaceutique	MUSELIER
Matière Médicale	J. MERCIER
Médecine Opératoire	DOR
Médecine Sociale	DESANTI
Médecine du Travail et des Maladies Professionnelles	JULLIEN
Microbiologie (Pharmacie)	GREBUS
Microscopie Clinique	POURSINES
Neuro-Chirurgie	PAILLAS
Neuro-Psychiatrie et Prophylaxie Mentale	CREMIEUX
Pathologie Chirurgicale	LENA
Pathologie comparée	GASTAUT
Pathologie des Vieillards	RAYBAUD
Pharmacie Industrielle et Propédeutique du Stage	GUILLOT
Physique Biologique	ROUX
Propédeutique Chirurgicale	LUCCIONI
Psychiatrie	ALLIEZ
Radiologie Clinique	MATTEI
Toxicologie	GUILLOT

EN SOUVENIR DE MES BIEN CHERS GRANDS PARENTS,
dont le bonheur aurait été si grand
en ce jour.

A MON PERE ET A MA MERE,
en témoignage de ma plus tendre et
profonde affection.

A MON FRERE,
très affectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN OLMER,

qui a bien voulu nous suggérer le
sujet de cette thèse. Nous le remer-
cions de sa bienveillance et du grand
honneur qu'il nous fait d'en accepter
la présidence.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HECKENROTH.

Témoignage de respectueuse recon-
naissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONGES.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VAGUE.

A MES MAITRES,

dans les Hôpitaux de Lyon
(1943-1944).

dans les Hôpitaux de Marseille
(1947-1949).

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES DE PROMOTION
TOMBES AU CHAMP D'HONNEUR.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE
SANTÉ MILITAIRE.

INTRODUCTION

Depuis longtemps déjà la carence en fer avait été incriminée à l'origine des chloroses. La fréquence de l'anémie au cours du scorbut, du rachitisme, avait été signalée. Il s'agissait là de cas isolés, sans liaison entre eux.

Mais le point de départ d'une étude approfondie et cohérente des anémies par carence se situe dans ces régions tropicales, où, pour des causes multiples, les syndrômes carentiels s'observent avec une fréquence, une diversité et une intensité toute particulières. On suspectait depuis près d'un siècle l'origine carentielle des « anémies tropicales », et surtout de la sprue, que l'on désignait sous le nom de cachexie scorbutique des pays chauds. Il faut cependant attendre jusqu'en 1931 la magistrale description, par Lucy WILLS, d'une anémie grave survenant chez les femmes enceintes de Bombay, anémie susceptible de guérir rapidement non par les anti-anémiques habituels, mais par une médication vitaminique complexe, le Marmitt, pour poser le problème des anémies par carence sur des bases solides. La thérapeutique avait ici la valeur d'une démonstration expérimentale.

Ces faits ne semblaient avoir qu'un intérêt purement local. Cependant, dès que les caractéristiques hématologiques, cliniques et thérapeutiques de ces anémies sont bien connues, des cas en sont publiés un peu partout. Leur cadre primitivement restreint s'étend sans cesse au point des vue géographique et même clinique. Ainsi la pathologie exotique tend de plus en plus pénétrer dans les pays tempérés. Dans nos pays, jusqu'alors favorisés, des troubles sanguins se sont multipliés sous l'occupation, et leur cause a pu en être imputée aux restrictions alimentaires. Cependant certains faits démontrent que cette cause n'agissait pas seule. A privation égale, tous n'ont pas fait d'anémie ; les plus sévèrement touchés n'ont pas été ceux dont le régime a été le plus carencé.

Le régime de l'abondance revenu, ces anémies sont devenues plus rares, mais n'ont pas pour cela disparu. Des observations en sont publiées de temps en temps dans la littérature. Certaines sans doute, concernent encore d'authentiques anémies par carence alimentaire en tous points semblables à celles observées les années précédentes : des sujets économiquement faibles, des miséreux, des vieux pour la plupart, pour lequel le dur régime de restriction continue, en sont l'objet. Mais d'autres publications, plus nombreuses, intéressent des malades

chez lesquels aucune déficience dans l'alimentation ne peut être relevée, et cependant l'apparition de l'anémie à l'occasion de certaines circonstances, quelques particularités cliniques ou hématologiques peuvent faire suspecter la nature carentielle des troubles sanguins.

Il serait toutefois bien difficile d'expliquer ces derniers cas, à manifestations si variées, par une carence, au sens où l'on entend généralement ce terme. En même temps que s'élargissait le cadre géographique et nosologique des affections carentielles, cette notion étiopathogénique devait se modifier. Sous l'influence des travaux de MOURIQUAND, à la notion de carence pure se substitue désormais celle, plus élevée, plus fertile, de carence conditionnelle, de dysmétabolisme, c'est-à-dire, dans le cas particulier de troubles du métabolisme des éléments indispensables à une erythroporèse normale.

Les anémies nutritionnelles, qui ont fait l'objet de rapports multiples aux Etats-Unis, n'ont inspiré que peu de travaux en France, où la littérature qui leur est consacrée nous est apparue assez maigre.

Ces considérations, jointes au fait que nous avons pu observer dans le Service de notre Maître, M. le Professeur Jean OLMER une anémie très grave survenue dans des conditions étiologiques particulièrement instructives (carence conditionnelle chez un alcoolique) nous a incité à revoir certaines publications et à essayer de faire le point d'une question aussi intéressante que complexe.

Le travail que nous vous proposons est conçu sous la forme d'une revue générale des anémies par carences, nous réservant d'étudier plus spécialement les anémies par carence conditionnelle dont notre observation est un exemple d'un intérêt indiscutable.

Nous n'envisagerons que des syndrômes anémiques observés chez l'adulte, et n'évoquerons la Maladie de Biermer qu'avec l'intention de différencier du « fourre-tout biermerien » certains aspects hématologiques des anémies nutritionnelles.

Notre étude a porté plus particulièrement sur les statistiques de : BIANCO et JOLIFFE (159 cas), ANDERSON et STRANDELL (108 cas), SPIES (32 cas), SPIES et CHIMM (30 cas), MOORE (50 cas), MAZZOLENI et PIEMONTE (45 cas).

Nous avons consulté les rapports de WALTERS, de WINTROBE, de L. WILLS, de FULLERTON et DAVIDSON, ainsi que les observations de MARCHAL (27 cas), de MAURIAC (10 cas), de NICAUD (6 cas), de BENHAMOU et NOUCHY (2 cas), de GRÆN et SNAPPER (2 cas), de MAMOU et ATTAL (1 cas), de CAYANI et ASCHKENAZY (1 cas), de JUSTIN BESANÇON, etc...

Ce travail est conduit de la façon suivante :

— Dans un premier chapitre, nous ferons l'*historique* de

la question, ce qui nous permettra de situer actuellement le problème des anémies par carence.

— Puis nous étudierons, à la lumière des travaux expérimentaux qui ont conduit aux sensationnelles découvertes thérapeutiques de ces dernières années quels sont les *facteurs indispensables à une erythroporésie normale*, facteurs dont la carence est susceptible de conditionner une anémie.

— Nous analyserons ensuite les *modalités de la carence*.

— Toutes ces données nous conduiront à envisager les *aspects cliniques et hématologiques* des anémies par carence.

— Après avoir donné les éléments d'un diagnostic différentiel de certaines formes pseudo-pernicieuses avec la Maladie de Biermer, nous envisagerons dans un dernier chapitre *la conduite à tenir* en face de telles anémies, et le résultat de la thérapeutique.

HISTORIQUE

La connaissance et l'étude des anémies par carence sont intimement liées aux progrès de la thérapeutique des anémies.

Celle-ci se résuma pendant longtemps essentiellement dans l'usage du Fer. En fait, le médicament était connu depuis l'antiquité. La vertu de ce métal semble avoir été découverte à Argos, en plein âge de bronze, par le célèbre MELAMPE. L'école d'HIPPOCRATE l'oublia ou le méconnut, DIOSCORIDE, le moyen-âge et la renaissance le remirent en honneur. La prescription de fer dans les anémies reçut un début de justification lorsqu'en 1546, à Bologne et à Venise, GALATTI et BADIA eurent reconnu la présence du fer dans le sang. Depuis, la médication martiale a toujours été considérée comme spécifique de la chlorose, et utile dans la plupart des anémies. Mais la métallothérapie n'entra dans une ère vraiment scientifique que lorsque l'étude du fer sérique, grâce à la méthode du dosage d'HEILMEYER et PLOTNER permit de se faire une idée du métabolisme du fer dans l'organisme et expliqua les échecs du traitement martial : Ces auteurs démontrèrent que le cycle organique du fer est presque fermé et que les pertes quotidiennes sont tellement minimes qu'elles sont comblées, et au-delà, par le fer alimentaire, sauf dans des circonstances très spéciales où une métallothérapie intensive est alors pleinement justifiée.

Les anémies dues à d'autres carences que la carence martiale sont de connaissance beaucoup plus récente : elle ne remonte qu'à une trentaine d'années. Leur histoire est liée à celle de l'anémie pernicieuse, dont elles se rapprochent par plus d'un trait ; elles ont amplement bénéficié de la masse des travaux expérimentaux poursuivis dans le but d'éclaircir le mécanisme de production de celle-ci.

Si la présence du fer dans la molécule de l'hémoglobine semblait avoir polarisé les recherches sur l'hématopoèse autour de cet élément, WHIPPLE, un physiologiste, cherchant depuis 1920 quelle était l'influence des divers aliments sur la régénération globulaire, avait réalisé en 1923 une technique précise basée sur des saignées hebdomadaires et sur un régime uniforme lui permettant de maintenir une anémie de 40 à 50 p. 100 d'hémoglobine. Il lui suffisait alors d'ajouter à la ration de base, divers aliments pour apprécier leur action sur la régénération des éléments sanguins : il remarqua que le foie de bœuf se plaçait au premier rang à ce point de vue parmi

les aliments d'origine animale. MINOT et MURPHY, en 1926 démontrèrent que parmi les éléments du régime, le foie représentait l'élément nécessaire et suffisant à la guérison. Et pendant quelques années encore, on crut qu'un seul principe, contenu dans le foi, était indispensable à l'hémopoïèse. En 1929, CASTLE démontra la dualité de ce principe, qui est seulement stocké au niveau du foie, et à l'origine duquel existent deux facteurs, l'un intrinsèque, secrété par l'estomac, l'autre extrinsèque, apporté nécessairement par l'alimentation. Il intervient donc ici la notion de facteur extrinsèque d'activation. Le même auteur montre que c'est l'absence du facteur gastrique qui conditionne l'anémie de Biermer, alors que la pathogénie de certaines anémies perniciosiformes est sans doute en rapport avec l'absence, ou tout au moins l'insuffisance du facteur extrinsèque. Cependant l'hépatothérapie, pour si efficace qu'elle soit dans la maladie de Biermer, devait être pratiquée avec des doses énormes de foie cru. Aussi divers auteurs se sont efforcés d'en isoler le principe actif. Il devint possible, grâce aux recherches de COHN et de LANSSLEN, de préparer des extraits injectables de grande puissance dont quelques cc. suffisent à déclencher la rémission des formes les plus avancées de l'anémie pernicieuse.

Mais, en 1931, Lucy WILLS montra que ces extraits purifiés étaient totalement inactifs contre certaines formes d'anémie pernicieuse qu'elle observait aux Indes chez les femmes enceintes sous-alimentées. A la suite d'une série d'expériences remarquables sur le singe, elle put, en carençant le régime de l'animal en vitamines du groupe B, reproduire une anémie ayant les mêmes caractères hématologiques que celle de ses malades et la guérir par l'ingestion de levure de bière très riche en vitamines de ce groupe. Chez ses malades, ce même traitement s'avéra héroïque. Une nouvelle catégorie d'anémie levurocurable, prenait place à côté des anémies métallo et hépatocurables.

Le problème étiologique des anémies carentielles est centré dorénavant sur la carence probable d'un ou plusieurs éléments contenus dans le groupe B. Successivement, et au fur et à mesure que biologistes et chimistes procèdent au démembrement du complexe vitaminique B, les différentes fractions de ce groupe sont utilisées avec des succès variables pour lutter contre ces anémies : B1, B2, B4, B6, l'acide folique, avec lequel on croit un moment tenir la clef du problème, lorsqu'AUGIER et ses collaborateurs en réalisèrent la synthèse en 1945 ; enfin, dernière venue, la vitamine B12, isolée de façon indépendante et presque simultanément par RICKLES en Amérique et SMITH et PARKER en Angleterre.

Mais les vitamines ne sont peut être plus les seuls éléments indispensables à la formation des G.R. C'est se qui semble res-

sortir des travaux de FONTES et THIVOLLE qui en 1931 émettent l'hypothèse qu'une carence en acides aminés pouvait être à l'origine de certaines anémies. Mais précisément le rôle de quelques acides aminés n'est-il pas assimilable à celui des autres substances minimales, capable de catalyser la formation de l'hémoglobine, ou tout au moins de s'opposer à l'action néfaste sur la croissance de la série rouge de quelque antimétabolite ? C'est ce que semble prouver l'activité anti-anémique de la méthionine étudiée depuis 1946 sur le plan expérimental, puis clinique, par GASDOS, RAMBERT, CHEVALLIER, ASCHKENAZY et LAYANI. L'expérimentation tout au long de ces travaux, s'est avérée plus que jamais indispensable. Les carences, en effet, presque toujours portent sur plusieurs éléments indispensables à l'érythropocèse. L'analyse des faits cliniques ne permet pas, à elle seule, à cause de cette complexité étiologique, des réactions individuelles d'origine héréditaire ou acquise, de pénétrer dans cette étude indispensable à la compréhension des anémies par carence. C'est pourquoi l'étude expérimentale des « minimoses » a permis avec RANDOIN, ASCHKENAZY et MOURIQUAND, pour ne citer que ceux-là, de pénétrer plus intimement le mécanisme des dystrophies globulaires par carence, à l'origine des anémies qui font l'objet de cette étude.

LES BESOINS DE L'ERYTHROPOÏÈSE

Les éléments nécessaires à une erythropoïèse normale, et dont la carence est susceptible de provoquer l'apparition d'une anémie sont multiples, mais, dans l'état actuel de nos connaissances peuvent se ramener à deux groupes :

- les matériaux de base ;
- les substances minimales d'utilisation et de régularisation de l'erythropoïèse.

1° - LES MATERIAUX DE BASE.

Ce sont essentiellement :

Le fer, entrant dans la composition de la molécule d'hémoglobine.

Les acides aminés, provenant de la désintégration des protéides, et servant à l'édification du stromaglobulaire et à celle du groupement prosthétique du pigment respiratoire.

A - *Le Fer*.

Si, pour une raison quelconque, le fer n'est plus fourni en quantité suffisante à l'organisme, l'épuisement de ce métal limite la synthèse de l'hémoglobine, qui ne va pas au-delà de la quantité de fer utilisable dans le milieu intérieur. Normalement, le fer existe dans l'économie sous trois formes principales :

a) *Le fer hémoglobinique*, qui représente la plus grande partie de ce métal contenu dans l'organisme : 2 gr. 50, pour 3 gr. 50 de fer total.

b) *Le fer tissulaire*, contenu dans la myohémoglobine et les dépôts hépatiques et spléniques. Le rôle de cette fraction du fer organique est considérable : il intervient dans les processus généraux de la vie cellulaire, entrant dans la constitution des catalases, des peroxydes, des hémines cellulaires, des ferments respiratoires de WARBURG. A ce titre, le fer « fonctionnel » est indispensable à la vie.

c) *Le fer sérique*. — Le fer se trouve dans le sérum à des doses extrêmement petites de l'ordre de 50 à 120 γ pour 100 cc. ; c'est cependant par son intermédiaire que l'organisme est ravitaillé, et en particulier l'hémoglobine. Une hyposidérémie est un test précieux de la carence en fer de l'organisme. Elle conditionne chez un sujet normal par ailleurs une assimilation accrue du fer alimentaire au niveau du tube digestif et le taux du fer sérique tend à se normaliser.

Par contre, le fer tissulaire est « inviolable », son rôle capital dans les processus biologiques d'oxydation cellulaire lui interdit tout déplacement.

L'hémoglobine ne peut donc utiliser pour sa formation que le fer sérique et une partie du fer des dépôts hépatiques et spléniques ; les ions métalliques associés Cu Mn Zu en permettent l'utilisation intégrale, mais sans jamais pouvoir le remplacer. La source du fer est l'alimentation quotidienne, et pour une très faible part le fer provenant de l'hémolyse physiologique. Les besoins en fer que l'on peut chiffrer approximativement à 3 mg par jour, sont en général largement couverts par les différents aliments usuels : l'apport quotidien normal, en effet, est d'environ 25 à 50 mg. Ainsi se trouvent compensées les pertes sériques.

B - Les acides aminés.

Les acides aminés n'ont peut-être pas toute l'importance que semble leur conférer la part prédominante qu'ils prennent dans la constitution chimique des éléments globulaires.

Dans l'hémoglobine, les constituants non métalliques peuvent être synthétisés par l'organisme, quelque soit l'apport exogène, et même en dehors de tout apport.

C'est ce qu'ont bien montré :

a) La résistance étonnante du système hémopoïétique de sujets soumis à de graves restrictions protidiques sous l'occupation (WAITZ et WELLERS).

b) Les études d'ASCHKENAZY sur l'anémie expérimentale par inanition protéique chez le rat. Insistons ici sur le fait que 4 rats sur 10 ont présenté jusqu'à la mort des taux normaux d'érythrocytes, et que d'autres ne sont devenus anémiques que tout à la fin, à l'approche de l'exitus. Tous ces animaux ont donc pu reconstruire jusqu'au bout leurs globules rouges avec les protéines de leurs propres tissus, fait qui témoigne au mieux de la place prépondérante qu'occupe l'érythropoïèse dans la hiérarchie des fonctions vitales.

Il n'en est pas moins certain que les globules rouges fabriqués aux dépens des protéines eudogènes n'ont jamais la qualité des globules rouges normaux : ainsi au cours des expériences d'ASCHKENAZY, l'hémolyse splénique a été trouvée très augmentée, même chez les rats restés à peu près non anémiques. Un taux globulaire subnormal n'a été maintenu que grâce à l'exagération compensatrice de l'érythropoïèse médullaire, aussi constante que l'hémolyse. S'il existe une recirculation des acides aminés analogue jusqu'à un certain point à la recirculation du fer, le cycle ne peut être bouclé très longtemps : les pertes physiologiques en amino-acides sont importantes, et certains, indispensables à la construction des hématies, se comportent en fait comme de véritables vitamines que la ration doit apporter en quantité suffisante.

FONTES et THIVOLLE insistent sur le rôle du tryptophane dont le noyau pyrrolique entre dans la constitution de l'hémoglobine, et de l'histidine, nécessaire à la formation de la globine ; ils font remarquer que les extraits hépatiques les plus actifs dans la réparation des anémies carentielles sont précisément ceux qui contiennent le taux le plus élevé de ces deux corps.

GAJDOS démontre qu'un régime hypoprotidique peut facilement conduire à une déficience importante en méthionine et suggère que l'Anémie de la Dénutrition pourrait trouver une de ses causes principales dans ce fait ; ce qui tend à prouver l'observation n° 4 qu'il fournit dans la Revue d'hématologie de Paris 1946. La teneur des globules rouges en méthionine est de 4 à 7 gr. par litre (GONNARD - Bull. Soc. Chim.-Biol. 25-421 1943) ; d'après ces chiffres, en évaluant à 2 litres le volume total des globules rouges et à 120 jours la vie moyenne d'un erythrocyte, on peut admettre qu'approximativement 1 % des G.R. se trouve renouvelé par jour (CALLENDAR, POWELL et WILLS, J. Path. Bact. 57-127 - 1945), ce qui représente l'utilisation quotidienne pour l'erythropoïèse normale de 0 gr. 11 de méthionine, chiffre assez fort puisqu'il ne constitue sans doute qu'une petite fraction du besoin global de l'organisme en cet élément. D'autre part un sujet normal à un régime habituel de 3.000 calories élimine de 200 à 400 mg de méthionine dans les urines de 24 H ; or les protides de diverses origines ne contiennent guère que 2 % de méthionine en moyenne (GAJDOS, Revue du Foie L. 369 - 1945).

2° - SUBSTANCES MINIMALES REGULARISATRICES DE L'ERYTHROPOIESE.

Ces facteurs nécessaires à l'élaboration, à la maturation correcte des globules rouges n'ont été reconnus que beaucoup plus récemment,

A - *Les premières substances que nous étudierons concourent également à l'édification des hématies* ; toutefois certaines modalités de leur action thérapeutique font suspecter un rôle plus noble : elles font preuve, à l'occasion, de qualités enzymatiques directes, ou indirectes en s'opposant à l'action de quel-qu'antimétabolite. Ce sont encore le fer, certains acides aminés dont les mieux étudiés ont été le tryptophane et l'histidine, qui auraient une influence excitatrice sur l'hémopoïèse, et surtout la méthionine.

a) *Le fer.* — Le mode d'action du traitement martial comporte des faits un peu surprenants : de nombreux auteurs, dont HEILMEYER (le traitement des anémies sensibles au fer ; Deutsch - Arch. für Klin. - Méd. - 4 sept. 1936) et VANOTTI (l'action du fer par voie parentérale - Schweiz - Mediz. - Wochenschrift - 25 déc. 1944) ont montré que la quantité d'hémoglo-

bine élaborée correspond à une dose de fer plus grande que celle qui a été fournie. NAEGELI attribuait au fer une action excitante sur la moelle. Les myélogrammes montrent une si rapide modification de l'érythropoïèse, qui ne tarde pas à se normaliser, qu'HEILMEYER est tenté d'attribuer au fer un rôle analogue à celui du principe anti-pernicieux dans l'anémie de BIERMER. La carence en fer aurait en définitive une double conséquence, amenant un déficit de l'hémoglobine, et une viciation de l'érythropoïèse par trouble de l'utilisation de ce métal par les jeunes éléments érythroblastiques.

b) *La méthionine.* — Certaines observations expérimentales et cliniques font envisager son action sur les facteurs enzymatiques qui interviennent au cours de l'érythropoïèse physiologique.

WOODS a montré que l'action primaire des sulfamides sur la cellule est l'inhibition d'une réaction enzymatique dans laquelle l'acide para-aminobenzoïque joue le rôle de substrat et de coenzyme. Ce dernier composé, ajouté à la culture de microbes sulfamido-résistants annule l'effet inhibiteur des sulfamides sur la croissance microbienne. Or la Méthionine, comme l'acide folique ou la thymine s'oppose à l'action bactériostatique des sulfamides et sont tous doués d'une action antianémique. Serait-il illogique de penser que les effets de ces substances sur l'érythropoïèse et sur la croissance bactérienne reposent sur le même mécanisme ? C'est l'hypothèse que soulèvent GAJDOS et RAMBERT.

Des observations cliniques semblent l'appuyer et amènent notamment LAYANI et ASCHKENAZY à une conception enzymatique analogue de la méthionine : Ayant obtenu la guérison d'un cas d'anémie de dénutrition par la méthionine, alors que les injections I.V. de plasma étaient restées sans effet, ces auteurs se demandent « si la carence protéique n'a pas bloqué certains processus enzymatiques tissulaires intervenant dans la formation de l'hémoglobine, processus qui ont pu être réactivés par la méthionine libre, alors qu'ils n'ont pas été influencés par le même acide aminé combiné à l'état de polypeptides. »

B - D'autres substances ne rentrent même plus dans la constitution des globules rouges. Leur rôle est de nature purement hormonale ; ce sont par excellence les principes directeurs et normalisateurs de l'érythrogénèse et de la maturation globulaire. Les mieux connues actuellement sont :

- le principe anti-anémique, hormone qui requiert la présence obligatoire dans la ration d'une prohormone, le facteur extrinsèque ;
- certaines vitamines, appartenant presque toutes au groupe B et dont on commence à entrevoir les relations physiologiques avec les hormones régulatrices de l'érythropoïèse.

a) *Le principe anti-anémique de WHIPPLE.* — CASTLE a montré que ce principe, contenu dans le foie et que l'on considèrait alors comme le seul élément indispensable à l'hémostase n'était en réalité que stocké au niveau de cet organe. Il résulte de sa série d'expériences que ce produit complexe provient de l'action d'un facteur intrinsèque sécrété par les glandes de la région fundique sur un facteur extrinsèque fourni par l'alimentation. Il est ensuite assimilé au niveau du grêle pour être stocké dans le foie. CASTLE prouva encore que le suc gastrique de sujets normaux n'a aucune action sur l'anémie pernicieuse, non plus que la viande de bœuf, mais si l'on mélange les deux éléments et si l'on fait absorber à l'anémique ce produit semi-digéré, on observe une nette amélioration de l'anémie. Il établit ainsi l'existence dans la viande de bœuf d'un facteur extrinsèque d'activation.

b) *Le facteur extrinsèque de CASTLE.* — Si ultérieurement GRENSPOO nia les conclusions de CASTLE, et n'admit pas l'existence d'un facteur extrinsèque, la viande ingérée dans l'expérience fondamentale de CASTLE ne servant selon lui qu'à saturer la pepsine, qui ne pouvait plus dès lors détruire l'hormonégastrique, personne ne put retrouver l'action anti-anémique du suc gastrique dépepsiné de GRENSPOON, et la nécessité de l'intervention d'un facteur d'origine alimentaire se trouva confirmée.

Ce facteur extrinsèque n'a pas pu être isolé ; on le trouve dans de nombreux aliments (viande de bœuf, blanc d'œuf, caséine du lait, riz poli, jus de tomates). Il est présent en outre dans la levure de bière autolysée et dans la fraction G de COHN des extraits hépatiques. Il est thermostable, alors que le facteur intrinsèque est thermolabile.

Si l'on rapproche l'absence de facteur intrinsèque gastrique dans l'anémie de BIERMER de l'incapacité du biermerien à utiliser la vitamine Bc conjuguée, on pourrait être tenté d'assimiler le facteur extrinsèque de CASTLE à cette vitamine, et le facteur intrinsèque à la Bc conjugase. Il n'en est rien : en effet la caséine par exemple contient du facteur extrinsèque, elle est dépourvue de vitamine Bc conjuguée ; et d'autre part le suc gastrique d'un sujet normal contient un facteur intrinsèque, mais pas de Bc conjugase. Tout au plus BUYZE et ENGEL ont-ils reconnus en 1948 qu'à un pH acide le suc gastrique modifie la conjugase, chose que ne peut faire le suc gastrique du biermerien qui est neutre.

La nature de ce facteur extrinsèque reste donc mystérieuse. LUCY WILLS invoque la possibilité d'un coenzyme associé à une protéine et au complexe vitaminique Br.

Inconnue également est la nature du principe antipernicieux gastrique que contribue à former le facteur extrinsèque. Il est différent du principe antipernicieux hépatique, puis-

qu'il est thermolabile alors que ce dernier est thermostable. La disparition du principe hépatique antipernicieux après dérivatisation intestinale expérimentale permet de conclure, elle aussi à l'existence d'un précurseur atteignant le foie par voie digestive. Et la mauvaise assimilation de ce précurseur au niveau d'un intestin déficient expliquerait la parenté hémato-logique de certains syndrômes (sprue) avec l'anémie de Biermer.

c) *Les vitamines.* — Elles jouent un rôle fondamental dans l'érythroformation. Assuré et spécifique pour quelques-unes, ce rôle, mal défini, est discuté pour d'autres au sujet desquelles les publications, nombreuses, restent contradictoires.

ASCHKENAZY, dans les Annales de la Nutrition et de l'Alimentation (1947. vol. 1 n° 2 135) constate qu'en dehors du fer, de l'acide folique et peut-être de l'acide ascorbique, aucune vitamine ou autre élément n'ont fait jusqu'ici la preuve certaine de leur pouvoir hématopoïétique.

L'action de la vitamine A est discutable et sans doute indirecte. Des observations de syndrome neuro-anémique ont été rapportées et imputées à sa carence (André CHEVALLIER, ROGER et PAILLAS, etc.). Mais la grande inconstance des atteintes sanguines au cours des avitaminoses A caractérisées, et pures, aussi bien en clinique qu'en expérimentation semble retirer beaucoup d'intérêt à la question.

D'après les recherches récentes de SIMMONDS, BECKER et MAC CALLUM, la vitamine E jouerait dans le métabolisme du fer un rôle analogue à celui de la vitamine D dans le métabolisme du calcium et du phosphore. Mais sur le plan clinique, l'avitaminose E ne s'accompagne d'aucune anémie (SURE, KIK et WALLEK, DOWGIALLO).

Quant à l'influence de la vitamine D antirachitique, on l'admet difficilement aujourd'hui. L'anémie dite rachitique sur laquelle insistent les auteurs classiques, est une anémie « chez les rachitiques », une anémie associée ; d'origine infectieuse ou relevant d'autres carences. Elle n'est pas sensible au traitement par la vitamine D.

Ainsi le rôle des vitamines liposolubles semble négligeable. Nous n'en dirons pas autant de celui des vitamines hydrosolubles.

Les troubles sanguins sont nets en l'absence de la *vitamine C*, bien établis par l'expérimentation et la clinique. L'anémie n'est du reste pas provoquée uniquement par les hémorragies répétées du scorbut. C'est un signe très précoce qui s'observe dès le stade de précarence.

MOURIQUAND et BERTOYE ont signalé la pâleur avant tout autre signe dans la maladie de BARLOW, comme dans le pré-scorbut de l'adulte. Le mode d'action de la vitamine C est discuté. Son intervention probable dans le métabolisme du fer et l'utilisation de cet élément a conduit en thérapeutique à

l'emploi de l'ascorbinate de fer (HEILMEYER). Pour ZUELZER, le rôle de transporteur d'H. serait indirect ; l'érythroblastopoïèse est intimement liée à la teneur du sang en O_2 , et s'il est bien connu que l'anoxie excite la formation des G.R., à l'inverse une tension anormale, excessive d' O_2 , conséquence habituelle d'un ralentissement des échanges respiratoires tissulaires tel qu'il s'observe dans l'avitaminose C, est responsable d'anémie par insuffisance de l'érythropoïèse.

Mais c'est le groupe B qui fournit les éléments les plus indispensables à l'hématopoïèse. La dissociation de ce complexe vitaminique en de multiples éléments s'accroît de plus en plus au point de vue chimique et même clinique. En fait les carences sont souvent associées, car les différentes vitamines B se retrouvent dans les mêmes aliments : lait, viande, œufs, pain complet, foie, tomates.

Les fractions B1, B2, B6, et surtout PP semble-t-il, se comportent comme des éléments protecteurs contre les altérations sanguines (agranulocytose, anémie grave). Le Beri-Beri et l'Ariboflavinose s'accompagnent parfois d'une anémie discrète ; la même forme d'anémie discrète est signalée au cours des formes frustrées d'avitaminose B, observées chez l'enfant nourri trop précocement avec des farineux. La Pellagre s'accompagne assez souvent d'anémie modérée, normo ou microcytaire, plus rarement d'anémie pernicieuse à type Biermer.

Le facteur anti-macrocytaire. — A cet élément surtout, s'attache une importance capitale. Ce facteur, contenu en abondance dans la levure de bière, est absolument nécessaire à une érythroformation normale ainsi que le prouvent :

1) des faits cliniques : Anémie macrocytique de Lucy WILLS, résistant au traitement par les extraits de foie purifiés, privés du facteur antimacrocytaire, mais rapidement levurocurables.

2) des faits expérimentaux. A la suite d'une série d'expériences remarquables sur le singe, L. WILLS, en carençant le régime de l'animal en vitamines B1 et B2, c'est-à-dire en le nourrissant uniquement avec du pain blanc et du chapatti, put reproduire une anémie ayant les mêmes caractères hématologiques que celle des femmes enceintes et des accouchées : hyperchrome et macrocytaire, guérissant spécifiquement par l'administration de levure. Les vitamines B1 et B2 n'étaient pas directement en cause dans cette anémie, comme l'a montré L. WILLS en 1937 : un déficit en un facteur antimacrocytaire X s'associait à la carence en facteurs B1 et B2. En effet, le facteur de L. WILLS n'est identifiable ni à l'aneurine, puisqu'il est thermostable, ni à la lactoflavine, car il n'est pas adsorbé sur la terre à foulon. Ce principe n'a pas été encore isolé ; il paraît contenu surtout dans les aliments d'origine animale, mais la levure de bière paraît en renfermer d'importantes proportions. On peut en obtenir des préparations rela-

tivement concentrées en suivant la technique indiquée par CHICK et ROSLOE et LUCY WILLS et ses collaborateurs (Autolyse).

L'inactivité des extraits de foie purifiés dans l'anémie tropicale macrocytique, contrastant avec l'activité d'extraits moins purifiés, a conduit à admettre la présence dans les extraits de foie non purifiés de deux principes curateurs :

- l'un, soluble dans le $\text{SO}^4 \text{Am}^2$ à saturation, est actif contre l'anémie macrocytaire : il contient le facteur de L. WILLS
- l'autre, insoluble dans cette même solution, est actif contre l'anémie de Biermer ; il contient l'« albumose » de DAKIN, que toutes ses autres propriétés (précipitation par l'acide de REINECKE ; adsorption par la terre à foulon) opposent encore au facteur anti-macrocytaire.

L'acide folique. — Il est également indispensable à l'hémo-poïèse normale. Son absence de la ration conditionne une anémie grave macrocytaire, pouvant s'accompagner de mégalo-blastose médullaire. Son existence fut suspectée par les travaux suivants :

1) En 1938, DAY, LANGSTON et DARBY décrivent sous le nom de *Vitamine M* la fraction de l'extrait de levure et de la fraction G de COHN des extraits hépatiques qui prévient et guérit l'anémie macrocytaire avec leucopénie et granulopénie provoquée par un régime carencé défini chez le singe rhésus.

2) C'est encore l'activité sur la réparation de l'anémie macrocytaire du poussin soumis à un régime carencé qui permit à STOKSTAD et MANNING en 1938 de décrire un *facteur U*, et à HOGAR et PACROT en 1939 de trouver un *facteur Bc*, isolé de la levure, prévenant cette anémie. Ce facteur Bc fut retrouvé dans le foie par PFIFFNER en 1943.

3) A partir de l'alimentation, MIMMS, TOTTES et DAY isolent en 1944 un acide folique en potentiel que BIRD et ses collaborateurs retrouvent dans la levure. Ce facteur est directement actif dans l'anémie macrocytaire de carence du poussin, alors qu'il ne devient actif sur la croissance des microorganismes qu'après avoir été digéré par contact avec du tissu rénal : d'où son nom de *Bc conjugué*.

Les travaux d'AUGIER et de ses collaborateurs (1945) ont fourni l'explication de ces discordances. Tous ces facteurs appartiennent à la famille chimique des pteroylglutamates, ne différant que par le nombre d'acides glutamiques, placés dans leur chaîne latérale.

L'acide folique (pteroylglutamique) correspond au facteur U et à la Vitamine Bc.

L'acide pteroylheptaglutamique à la vitamine Bc conjuguée. L'enzyme responsable de la transformation du Bc conjugué contenu dans la levure en acide folique se trouve dans la plupart des tissus animaux (Bc conjugase). Quant à la vitami-

ne M, elle comprend l'acide folique, les acides tri et heptaglutamique, et d'autres principes.

Les pteroylglutamates sont apportés par de nombreux aliments : foie, lait, épinards, etc... Ils semblent jouer un rôle fondamental dans les anémies macrocytaires de nutrition par insuffisance d'apport, dans la Sprue par insuffisance d'apport et d'utilisation.

L'acide folique est différent :

1° du principe actif hépatique.

En effet, quoique doué à la dose de 5 à 10 mg. d'une activité hémopoïétique et antipernicieuse équivalente à celle de 1 cc. des meilleurs extraits hépatiques, il demeure sans effet sur les symptômes neurologiques de l'anémie de Biermer.

Il n'existe d'autre part dans le foie qu'à des doses si minimes qu'elles excluent a priori la participation dominante de l'acide folique à l'activité antipernicieuse de cet organe.

De plus le spectre d'absorption caractéristique dans l'Ultra Violet des pteroylglutamates les a fait dissocier des fractions à activité antipernicieuse importante des extraits hépatiques.

2° du facteur antimacrocytaire contenu dans la levure.

L'activité de la levure de bière semble hors de proportion avec les quantités d'acide folique relativement minimes qu'elle contient : 100 gr. de levure de bière sont actifs et ne contiennent que 1 mg. environ d'acide folique, alors qu'il faut au moins 10 mg. d'acide folique pour avoir une nette réponse réticulocytaire.

D'ailleurs l'acide folique transforme l'état général des malades atteints d'anémie macrocytique nutritionnelle, mais leur sang ne redevient jamais tout à fait normal, et la macrocytose persiste, ne cédant qu'à l'administration de levures (DAVIDSOHN ; Brit.-Med. J. 1947-1-587).

3° du facteur extrinsèque de CASTLE.

L'acide folique ne nécessite pas de suc gastrique normal pour agir. Il est aussi actif par voie parentérale que « per os ».

La Vitamine B12. — Isolée depuis un peu plus d'un an de divers extraits anti-anémiques du commerce à la suite des recherches entreprises aux Etats-Unis par SHORR. Cette substance cristalline, en quantité infime, est douée d'une activité antipernicieuse tout à fait extraordinaire. Elle corrige en effet de façon rapide non seulement les troubles sanguins, mais aussi les troubles nerveux et digestifs de l'anémie de Biermer, et cela aux doses presque infinitésimales de 4 à 5 millièmes de mg. par jour. Ces résultats thérapeutiques tendent à suggérer que la vitamine B12 représente le principe antipernicieux des extraits hépatiques.

La présence de G.R. normaux dans le sang, conséquence d'une érythrogénèse et d'une érythroformation correctes, est

sous la dépendance de phénomènes biochimiques complexes qui nécessitent un métabolisme normal de tous les éléments que nous venons d'étudier. L'absence ou l'insuffisance d'un seul peut inhérer la formation de l'hémoglobine ou retentir gravement sur la croissance globulaire, par le jeu d'interactions que l'étude de l'évolution des anémies carencielles sous l'influence de la thérapeutique permet de suspecter, et dont nous étudierons quelques mécanismes au chapitre suivant (facteurs limitants d'utilisation, carences associées, etc.)

LES MODALITES DE LA CARENCE

Il est nécessaire, quand on parle de maladies par carence, d'en préciser le point de départ. Aussi dissocierons-nous les carences qui n'ont point d'autres causes que l'absence d'un ou plusieurs des éléments que nous venons d'étudier dans le régime du sujet (exo-carences), des carences liées à un mauvais fonctionnement intestinal (entero-carences), et des carences par défaut de stockage, ou par viciation des métabolismes (endo-carences).

1° *Exo-carences*. — Ce sont les plus évidentes, et leur rôle sera facilement suspecté par la connaissance du milieu d'où provient le malade, et reconnu à l'interrogatoire.

Elles peuvent être réalisées soit par une *insuffisance globale* de la ration alimentaire, soit encore, et beaucoup plus souvent par un *déséquilibre de cette ration*, qui, suffisante pour certains éléments, se trouve par ailleurs déficiente. Ces deux origines reviennent du reste au même en ce qui concerne la réalisation de la carence, mais alors que dans le premier cas il s'agit d'inanition partielle avec un tableau clinique assez pauvre, comportant des signes banaux de sous-alimentation, dans le deuxième cas, l'insuffisance élective de certains facteurs (fer, vitamines, acides aminés) imposé aux anémies qu'elle conditionne une allure clinique, sinon un type hématologique caractéristique.

Ces carences alimentaires peuvent tenir :

1) soit à des causes strictement *individuelles* : anorexie, régime alimentaire défectueux établi à l'occasion d'une maladie (ces causes jouant un rôle probable dans l'établissement de l'anémie chez les cirrhotiques).

2) soit à des *causes sociales* :

Milieus urbains de bas salaire ;

Collectivités agricoles soumises à un régime monotone ;

Populations soumises à des restrictions alimentaires sévères.

Ces conditions expliquent le caractère pour ainsi dire endémique des anémies carentielles parmi les populations affamées des Indes et de la Chine.

Raisons rituelles : comme c'est le cas en Roumanie où le calendrier orthodoxe impose près de la moitié de l'année un régime sans viande.

Les cataclysmes sociaux de ces dernières années : guerre, chômage, économie mal dirigée, et leur cortège de restrictions ont amené dans nos régions le type de ces anémies. Mais il faut reconnaître que les anémies par carence alimentaire sont rares en France, en temps normal. Un de leur caractère essentiel reste leur distribution géographique si spéciale.

2° *Entero-carences.* — La clinique révèle l'existence d'anémie de carence chez certains sujets à régime normal, comme si chez eux, la perte de substances minimales se faisait après l'ingestion de la ration. Celle-ci peut se faire en cas de troubles digestifs affirmés ou frustes, de nature lésionnelle ou fonctionnelle. C'est dire la diversité des symptômes digestifs qui peuvent attirer l'attention du médecin.

Toutes les raisons qui accélèrent exagérément le transit intestinal, qui s'opposent à la sécrétion normale des sucs digestifs peuvent aboutir à une véritable carence fonctionnelle et entraîner une anémie.

a) *Les gastrites* chroniques, inflammatoires ou plus souvent toxiques, et parmi celles-ci, surtout la gastrite alcoolique. L'achlorhydrie qui en résulte a pour conséquence :

1° de diminuer l'activité protéolytique de la pepsine, ce qui diminue la quantité d'acides libérés aux dépens des protéines ingérées. Cet effet est peu important.

2° d'abaisser le rendement de la réaction : facteur extrinsèque + facteur intrinsèque facteur anti-cinématique, qui se fait à un pH optimum compris entre 5 et 7 ;

3° le pH élevé du suc gastrique permet des fermentations nocives pour les substances minimales ; il est à l'origine de troubles sécrétoires des glandes digestives sous-jacentes ;

4° enfin, si l'on considère le métabolisme du fer, le rôle de l'achlorhydrie gastrique apparaît également comme très important, car ce n'est qu'en milieu acide que se fait l'ionisation du fer alimentaire. Dans l'achlorhydrie se développe donc progressivement un déficit de l'assimilation du fer, entraînant, à son tour une spoliation des réserves hépatiques et spléniques utilisables, et une diminution du fer sérique qui ne suffit plus aux besoins.

b) *Les entérites* chroniques : Un exemple classique en est l'entérite tuberculeuse, dont la littérature fournit de nombreux exemples d'anémies compliquant des tuberculoses pulmonaires ouvertes.

Citons, à titre de curiosité, vu sa rareté clinique, un cas d'entérite syphilitique observé par le Professeur OLMER qui avait entraîné une anémie macrocytaire grave.

Les Iléites régionales sont également rarement en cause, du moins en France. BUTT et WATKINS en rapportant 7 cas véri-

fiés opératoirement : ils ont constaté 6 fois une anémie macrocytaire, et 1 fois une anémie microcytaire hypochrome. La macrocytose n'étant d'ailleurs pas en rapport avec le degré de la lésion iléale, puisque dans le cas de l'anémie microcytaire les lésions étaient aussi étendues.

Les Rectocolites subaigües et chroniques (BEN HAMOU).

c) *Les pancréatites chroniques* : BRUGSCH attire l'attention en 1932 sur les relations entre les maladies chroniques du pancréas et l'anémie hyperchrome qui en résulte. Le suc pancréatique n'exerce plus que très insuffisamment son action sur les lipides, les glucides et les protides, qui ne sont utilisés qu'imparfaitement.

LAMBLING, CONTE, ASCHKENAZY et PARIS, ont rapporté en mai 1949 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris l'observation d'une anémie érythroblastique, d'apparence primitive, au cours d'une pancréatite chronique.

d) *Les fistules* : Les fistules *biliaires*, privant la trypsine pancréatique de son coenzyme, l'enterokinase biliaire, peut réaliser une anémie par diminution fonctionnelle de l'activité du suc pancréatique (HAWKINS, ROBBSHEIT, ROBBINS, WHIPPLE).

Les *dérivations gastro-intestinales*, pathologiques ou chirurgicales, qui mettent en court-circuit deux points éloignés de l'intestin, et excluent les anses intermédiaires, provoquent une carence d'assimilation d'autant plus grave, une accélération du transit d'autant plus rapide, que la longueur d'intestin mis hors circuit est plus considérable. FAIRLEY rapporte 3 cas de fistule gastro-jejuno-colique dont le tableau clinique est calqué sur celui de la Sprue, et qui présentent toutes trois une anémie du type mégaloblastique et une stéatorrhée importante. DE PEMBERTON et BROWN relatent trois observations d'iléostomie pour iléite régionale, iléostomies qui ont été suivies par un tableau hématologique d'anémie hyperchrome primitive ; dans un cas la déficience se manifestait par un syndrome rappelant le Béri-Béri ; ces différents symptômes furent rapidement améliorés par la vitamine B.

e) *Les sténoses* : FABER, qui un des premiers, avait signalé la fréquence de l'association de l'anémie avec les sténoses digestives, avait même proposé le nom d'Anémie de Sténose (Striktur Anémie).

La pathogénie en est discutée. Selon MEULENLRACHT qui en a relevé 26 observations, l'entérite sus-jacente à la sténose et la riche prolifération bactérienne de l'intestin à ce niveau seraient à l'origine de l'intoxication, cause de l'anémie, alors que pour HANS OTTO la prolifération des colibacilles et leur ascension dans le grêle entraîneraient une achylie gastrique entérique et pancréatique, conditionnant une carence digestive, cause réelle de l'anémie. Mais la question se complique

du fait que certains troubles intestinaux, revêtant le caractère d'un rétrécissement intestinal, peuvent survenir au cours des anémies graves sans qu'il y ait une sténose réelle. (Ch. ROUX et MIALARET : Soc. de Gastro-entéro. 11 oct. 1937 ; P. EMILE-WEILL : Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 21 janv. 1937).

f) *Les néoplasmes* gastriques ou intestinaux, en dehors de toute hémorragie, peuvent provoquer en raison même de l'état de dénutrition qu'ils entraînent, l'apparition d'une anémie grave, dont les symptômes peuvent résumer le tableau clinique, ou, tout au moins, y occuper une place prépondérante. Il s'agit de cancers en virole, sténosant, de néoplasmes à type de linite surtout.

g) *Les sprues* : Jusqu'à présent nous n'avons étudié parmi les causes digestives d'anémie carencielle que des lésions du tube digestif et de ses glandes annexes, agissant surtout par les troubles fonctionnels qui en résultent. Le problème des sprues nous place devant une entéropathie de nature strictement fonctionnelle (où sont les liaisons de la sprue ?) Le simple examen du malade et de ses déjections, les recherches biologiques les plus poussées montrent que le syndrome stéatorrhéique est la conséquence d'une incapacité fonctionnelle d'utilisation des aliments, des corps gras surtout, et des vitamines : c'est une polyavitaminose d'absorption. La cause profonde et véritable de cette déficience d'assimilation nous échappe : les lésions coliques de l'amibiase, qui manque rarement dans l'étiologie de la sprue tropicale, agissent peut-être par voie de répercussivité neurovégétative en inhibant le grêle et les glandes digestives. La parenté clinique entre la sprue tropicale, la sprue nostras, le syndrome de GEE-HERTER de l'enfant doit sans doute se compléter d'une certaine parenté pathogénique, qui reste encore mystérieuse.

h) *Les diarrhées par intolérance digestive* : Le trouble de l'assimilation est purement fonctionnel ici. Telles sont ces débâcles diarrhéiques de certains « hépatiques », provoquées électivement par un réactogène le plus souvent de nature alimentaire ou météoro logique.

Cette intolérance digestive remarquable s'observe avec une fréquence relative au cours de la grossesse et entre pour une grande part dans l'étiologie du syndrome d'acclimatement des nouveaux arrivants à la colonie.

Le diagnostic peut être difficile en raison même de l'électivité des intolérances digestives ; si la stéatorrhée des sprues et de la pancréatite font la preuve d'une inassimilation intestinale plus ou moins complète, ici, rien de semblable. OLMER et DREYFUS citent le cas d'un malade présentant une diarrhée liquide, sans stéatorrhée, souffrant d'une anémie macrocytaire résistant aux extraits de levure donnés per os, et qui a très

bien guéri au contraire quand on a recouru à une autre voie d'introduction.

Si l'on sait qu'une avitaminose d'apport alimentaire, peut, en raison des troubles intestinaux qu'elle fait naître, provoquer l'apparition d'une *avitaminose secondaire d'absorption*, celle-ci aggravant celle-là par le mécanisme d'un véritable cercle vicieux, et ses symptômes pouvant d'ailleurs occuper la première place dans la scène clinique, on se rendra compte des difficultés éprouvées par le médecin qui cherche à déterminer l'étiologie d'une anémie carentielle.

La carence digestive paraît ainsi moins simple à préciser dans son étiopathogénie que les carences alimentaires, mais son importance a retenu spécialement l'attention des cliniciens au cours de ces dernières années.

En résumé, des entéropathies dont l'étiopathogénie reste obscure vu l'intrication des facteurs multiples qui semblent les conditionner : avitaminoses associées ; déséquilibre alimentaire, alimentation inadaptée au climat ; troubles intestinaux d'origine toxi-infectieuse, météorologique ou autre, créent le dysfonctionnement et la carence digestive primordiale. Et l'influence sur la nutrition générale (système endocrinien) de la carence alimentaire, doublée de la carence digestive et de la toxi-infection qu'elle favorise sont autant de facteurs pathogènes provoquant des carences en cascade.

3° *Endo-carences*. — Enfin l'anémie peut survenir chez des sujets ne présentant pas de troubles avérés de l'assimilation ; leur régime alimentaire paraît suffisant qualitativement et quantitativement. Dans ces cas le déséquilibre paraît exister primordialement ni « au niveau » de la ration, ni « au niveau » du tube digestif, mais au niveau de la nutrition, soit que la transformation des provitamines en vitamines s'effectue mal, soit que le stockage des principes érythroformateurs ne puisse s'effectuer correctement au niveau d'un foie déficient, soit qu'une hyperactivité nutritive exige plus de substances minimales que n'en apporte à l'organisme un ration apparemment équilibrée, et trouble ainsi le jeu de ces substances minimales.

A - *L'organisme ne fournit pas le complément indispensable à l'activation des pro-hormones :*

Le facteur extrinsèque doit s'unir au facteur intrinsèque gastrique pour former le principe anti-anémique actif. L'absence de ce facteur intrinsèque caractérise l'anémie de Biermer, que CASTLE considère comme une anémie par carence conditionnée (1932).

La vitamine B1 est en réalité une provitamine qui doit subir une phosphorylation préalable au niveau de la paroi

intestinale pour pouvoir être utilisée. Une insuffisance de ce processus de phosphorylation, réalisable au cours de certains syndrômes (hyperticco-surrénalisme) peut-elle être incriminée ? Une théorie endocrinienne de la sprue se prévaut de cette hypothèse ; rien ne la confirme.

La vitamine PP requiert peut-être l'intervention d'un facteur endogène d'assimilation. Cette hypothèse repose sur certains faits expérimentaux (PIETRI) et quelques observations cliniques de pellagre gastro-entérogène anémique.

Ces faits sont très proches des faits de l'anémie pernicieuse ; ils ont un grand intérêt théorique, mais demandent confirmation.

B - Un foie malade peut-il stocker normalement les substances hémofortrices ?

C'est le problème pathogénique de l'anémie au cours des cirrhoses, anémie considérée comme fréquente, et souvent de type macrocytaire.

La plupart des auteurs estime qu'en pareil cas l'anémie est due à un emmagasinement insuffisant de facteur anti-anémique, conséquence de graves lésions du parenchyme hépatique.

Mais de nombreux faits plaident contre cette manière de voir : certains caractères cliniques et hématologiques ; des faits expérimentaux : SCHIFF et ses collaborateurs ont démontré l'existence de facteur antianémique de CASTLE dans le foie de cirrhotiques qui, leur vie durant, avaient présenté un tableau d'anémie macrocytaire. Ces mêmes auteurs ont pu obtenir une nette réponse réticulocytaire chez des biernériens traités à l'aide d'extraits de foie de sujets morts de cirrhose hépatique et présentant de l'anémie macrocytaire, ce qui démontre que cette anémie de la cirrhose ne provient pas d'un mauvais emmagasinement du principe anti-anémique. Les récents dosages de facteurs antipernicieux effectués par M^{me} LOURAU sont une preuve supplémentaire des résultats expérimentaux apportés par SCHIFF.

L'anémie des cirrhotiques est bien d'origine carentielle cependant. L'importance des facteurs nutritifs dans le développement de certaines cirrhoses hépatiques a été comprise seulement ces dernières années : la théorie selon laquelle la cirrhose de LAENNEC est une maladie de nature carentielle étroitement liée à des perturbations métaboliques est de plus en plus acceptée à l'heure actuelle. Or l'insuffisance nutritive responsable du processus cirrhogène est-elle capable d'avoir une répercussion sur les organes hématopoïétique et de provoquer les manifestations sanguines de la cirrhose ? Il est possible selon BRAIER que la déficience de certains facteurs nutritifs (complexe vitaminique B, acides aminés) jointe à une absorption défectueuse puisse agir sur la moelle osseuse, d'une

manière analogue à d'autres anémies carentielles, comme celles de la sprue, de la pellagre. Tout cela avait été suspecté depuis de longues années déjà par les médecins anglais des Indes. WINTROBE en 1946 observe que la diète déficiente en protides, surtout chez les alcooliques, et la mauvaise absorption des substances nutritives, s'ajoutent aux altérations dûes aux lésions hépatiques pour jouer un rôle important dans la genèse de telles anémies. VARELA (1946) et BRAIER (1948) rangent l'anémie macrocytaire de la cirrhose de LAENNEC dans le groupe des anémies multicarentielles : si l'on admet que certains facteurs diététiques ou métaboliques peuvent avoir une influence nocive sur le foie, provoquer l'apparition d'une infiltration graisseuse et même d'une véritable cirrhose, il n'est pas illogique de penser que certains facteurs nutritifs sont capables de jouer un rôle étiologique prépondérant dans l'apparition de l'anémie.

Il ne suffit pas que la ration apporte tous les éléments indispensables à l'érythropoïèse ; encore faut-il qu'ils s'y trouvent en quantité suffisante.

Les facteurs limitants d'utilisation. — Les principes hémoformateurs, non seulement ne sont pas remplaçables les uns par les autres, mais l'absence ou l'insuffisance de l'un d'eux entraîne une mauvaise utilisation des autres : Ainsi le principe anti-anémique du foie est inefficace en l'absence du facteur antimacrocytaire ; en sa présence, son activité est limitée par le taux de « facteur levure » utilisable. Des observations d'UNGLEY le faisaient pressentir, l'observation d'OLMER et DREYFUS parue dans Marseille Médical de 1939 l'établit clairement.

Il semble que les différentes fractions du groupe vitaminique B puissent jouer entre elles le rôle de facteur limitant d'utilisation.

Les carences conditionnées. — Une ration déséquilibrée, dans le sens glucidique par exemple, comme elle l'est généralement chez les populations pauvres, comme elle l'a été en France sous l'occupation, crée des besoins supplémentaires en facteur d'utilisation glucidique, c'est-à-dire en vitamines du groupe B. Si le régime ne peut répondre à cette demande accrue, apparaissent des signes d'avitaminose B. Il s'agit d'une carence conditionnée, d'une dysmétabolie suivant l'expression de MOURQUAND. A la notion de carence pure se substitue celle d'un trouble du métabolisme d'un groupe d'aliment chimiquement homogène : les hydrates de carbone, qui se comportent dès lors comme de véritables toxiques, des « antimétabolites », comme on les appelle aujourd'hui.

Les carences associées. — Le facteur extrinsèque, les vitamines B, C, etc... sont, nous l'avons vu, des principes directement nécessaires à l'hémopoïèse. Mais si leur présence dans

la ration est nécessaire, elle n'est pas suffisante. On saisit ici l'importance qu'il y a de distinguer les anémies par avitaminose pure, telles qu'on les réalise dans les laboratoires grâce à des régimes particuliers comportant la suppression d'une vitamine déterminée, des anémies par carence, faits cliniques, où les éléments étiologiques sont beaucoup plus complexes. La déficience porte non seulement sur des vitamines, mais aussi sur d'autres substances minimales : sur plusieurs vitamines en même temps, sur des provitamines, des acides aminés indispensables. Elle peut porter sur des éléments qui expérimentalement n'ont pas fait leurs preuves d'une influence directe sur l'Erythropoïèse.

A. CHEVALLIER signale au Congrès de Médecine Française de 1938, le cas de sujets présentant un syndrome neuro-anémique typique : une anémie de type pernicieux, accompagnée d'altération profonde du système nerveux, et coïncidant avec des stigmates de carence en vitamine A : aspect ichtyosique de la peau ; baisse du taux de vitamine A dans le sang au test de CARRER et PRICE. Chez les malades qui précisément montrent les signes de carence les plus nets, un traitement par la vitamine A, per os et I.M. a permis de constater la disparition des signes carenciels et une amélioration très marquée de l'anémie et du système nerveux. Ces sujets n'avaient pas de troubles digestifs accusés : on ne peut donc expliquer l'amélioration de l'anémie par l'amélioration d'une assimilation défectueuse éventuelle. La vitamine A n'a pas de rôle nettement défini dans l'hémopoïèse. Sa déficience dans le régime n'est intervenue, semble-t-il, que pour fragiliser le terrain.

Tout régime insuffisant ou déséquilibré est un facteur de dystrophie médullaire.

Cette dystrophie peut rester longtemps inapparente, et même ne jamais se manifester, si le régime n'est pas trop longtemps carencé. La dystrophie médullaire nutritionnelle s'ajoute éventuellement aux autres dystrophies médullaires acquises (toxiques) ou congénitales, génotypiques, pour créer un sol hématique spécial, d'une fragilité plus ou moins grande. Cette différence de « terrain » explique la grande différence qui existe entre les individus devant des restrictions alimentaires analogues : les uns les supportent bien, d'autres font des troubles sanguins plus ou moins graves. La dystrophie médullaire, et les troubles du métabolisme qui la conditionnent se révèlent à l'occasion de la première circonstance favorable.

A MOURIQUAND revient le mérite d'avoir clairement schématisé la notion d'états dysmétaboliques inapparents et de leurs facteurs de révélation. On saisit ainsi dans la pratique médicale toute une série de troubles de la nutrition qui, à la limite des besoins de l'organisme restent latents (états préca-

rentiels). Mais qu'un besoin supplémentaire se manifeste, l'équilibre instable de l'organisme va brusquement se rompre.

L'expérimentation faite par MOURIQUAND, en collaboration avec M^{me} EDEL, CHMELO et ZATHURECKI le démontre : la méthode des saignées répétées, chez des rats soumis à un régime varié et équilibré, ne provoque chez ces animaux aucun trouble sanguin appréciable. Par contre, des rats soumis au régime exclusif du babeurre, aliment pluricarencé, ont fait après quelques saignées une poussée d'anisocytose et d'anisochromie, suivie d'importantes poussées érythroblastiques (atteignant 112, 160, 170 p. 100 leucocytes), d'une chute de l'hémoglobine, avec faible tendance à la réparation sanguine ultérieure. Et ceci, même chez de vieux rats, soumis depuis plus de 150 jours au régime du babeurre, et qui très résistant à la carence (pas de xérophthalmie) n'avaient à aucun moment présenté spontanément aucune réaction sanguine.

La variété des causes qui peuvent conduire à ce déséquilibre est grande, de même que varie le mécanisme de cette rupture. On voit ainsi s'établir une fois de plus l'action des complexes étiologiques.

C'est la carence qui est spécifique, non son facteur de révélation. Celui-ci peut être banal et agir sur des carences variées. Parmi les facteurs de révélation les plus fréquents, citons :

1° *Le facteur alimentaire.* — Le déséquilibre spécial de la ration peut révéler l'insuffisance de celle-ci. C'est le cas des anémies par « déséquilibre alimentaire » sous l'occupation que P. MAURIAC le premier a signaler en 1941.

2° Les facteurs physiques :

- 1) *la lumière solaire* : Une insolation peut révéler une pellagre accompagnée d'anémie. (L'observation de Justin BESANÇON et PERGOLA).
- 2) *le froid* : CROSNIER signale la recrudescence des anémies de carence chaque hiver pendant la période des restrictions alimentaire.

3° Les facteurs physiologiques :

La croissance. — La croissance augmente considérablement les besoins, surtout au moment où elle est le plus active, au cours de la première enfance. C'est une des raisons pour lesquelles la carence ferrique s'observera couramment à cet âge. La statistique de FULLERTON, intéressant 3.500 sujets de tous âges d'une population pauvre et sous-alimentée du Lancashire, indique que l'anémie a été trouvée chez :

41 % des enfants de plus de 2 ans ;

32 % des enfants d'âge pré-scolaire ;

2 % seulement des enfants d'âge scolaire, alors qu'elle n'a pas été trouvée chez les hommes et les jeunes gens.

La grossesse. — L'état gravidique, par les besoins supplémentaires qu'il crée, peut révéler une anémie latente. N'ou-

blions pas que c'est dans son service de la maternité de Bombay que Lucy WILLS a étudié les premiers cas d'anémie tropicale macrocytique, parmi des femmes de pauvre condition.

Au cours de la grossesse, la mère fournit 300 à 500 mg. de fer au fœtus, mais la perte du fer est normalement compensée par une résorption accrue du fer alimentaire : BALFOUR, à l'aide du fer radioactif, constate une résorption de fer 10 fois plus grande qu'en dehors de la grossesse. L'anémie hypochrome de la grossesse ne doit donc survenir qu'en cas de troubles de l'assimilation passés jusqu'alors inaperçus, les très faibles besoins journaliers en fer, en dehors de la gravidité, ayant pu être couverts. En dehors de toute intoxication gravidique, les carences vitaminiques sont redoublées plus redoutables par les exigences fœtales.

Les spoliations sanguines répétées, survenant chez des sujets carencés, donnent sur le plan clinique les mêmes résultats que les expériences de MOURIQUAND. Les statistiques de DAVIDSON et FULLERTON, précédemment citées, révèlent de l'anémie chez : 16 % des adolescents et 45 % des femmes adultes, alors que le taux d'hémoglobine des hommes adultes et des jeunes gens est normal. Pour les auteurs les hémorragies menstruelles et les grossesses répétées sont la cause de ce désaccord.

4° *Les facteurs pathologiques :*

Les infections au cours desquelles la migration du fer vers les tissus ajoute ses effets néfastes à l'anorexie et aux troubles digestifs. Après une affection, même bénigne, la convalescence se prolonge d'une façon anormale ; l'asthénie, la pâleur du malade commandent une numération et une valeur globulaire qui confirment le diagnostic d'anémie.

Les intoxications, quelqu'en soit l'origine ; exogène ou endogène :

L'intoxication *gravidique*, observée au cours de certaines grossesses mal tolérées, peut provoquer des troubles graves de la série anémique, participant des mêmes caractères critiques que les autres troubles, digestifs, nerveux, conditionnés par la gestose.

L'intoxication *benzolique*. Les anémies imputées au benzolisme grave lorsqu'elle survient sur un terrain fragilisé par une carence sévère.

L'intoxication *benzolique*. Les anémies imputées au benzolisme n'ont pas été rares pendant la guerre, et la fréquence des formes graves a été plus grande.

La gravité de la déglobulisation et l'intensité soudaine des signes cutanés et nerveux de *pellagre* survenant chez les mangeurs de maïs avaient fait penser autrefois à une sorte d'empoisonnement, et émettre une théorie toxique de la pellagre, qui ne survécut guère aux premiers travaux sur l'avitaminose PP. En réalité, les recherches les plus récentes sur les antiméta-

bolites ont montré qu'il existe bel et bien une substance pellagrogène dans le maïs (WOOLEY). Il s'agit d'un composé chimiquement analogue à l'acide nicotinique, mais agissant comme antagoniste vis-à-vis de ce dernier (HEYMANS - Actualités Médicales n° 1 - Bruxelles).

L'intoxication alcoolique nous retiendra plus longtemps, l'observation que nous rapportons en étant un exemple édifiant à plus d'un titre. MAURIAC signale que sur les 10 observations d'anémie par carence alimentaire qu'il présente à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 5 concernent de petits éthyliques. Il y a une forte proportion d'alcooliques parmi les anémiques visités par JUSTIN BESANÇON et par MARCHAL sous l'occupation. SPIES et CHIMM de leur côté relèvent 14 anémies sur 30 observations de sujets alcooliques, soit un pourcentage de 47 %. L'alcoolisme apparaît comme un important facteur de révélation d'anémie. Comment interpréter cette révélation ? Par une carence conditionnée, portant électivement sur les principaux facteurs du groupe B.

C'est que les besoins de l'organisme en vitamine B1 sont d'autant plus grands que le régime est plus riche en glucides, et à ce point de vue, l'alcool se comporte comme eux (JUSTIN-BESANÇON). Il doit exister un équilibre dans le rapport *vitamine B1* glucides. Si cet équilibre est rompu (et l'alcoolisme chronique exerce son action néfaste, dans le même sens sur les deux termes du rapport : excès de glucides d'une part, insuffisance d'aneurine d'autre part par suite de la méiopragie digestive et hépatique) il se produit une augmentation des corps cétoniques (acide pyruvique) résultant du blocage de la respiration des tissus, l'aneurine jouant un rôle fondamental dans la dégradation des substances de déchet.

Les besoins en vitamine PP variant chez un sujet normal de 15 mg. (GOUNELLE), à 50 mg. (JAVILLIER), sont aussi, par voie de conséquence, considérablement augmentés ; l'amide nicotinique joue en effet un rôle capital dans la respiration cellulaire, comme constituant essentiel de vecteur de l'H, dans la cozymase du sang, co-ferment de la déshydrogénase. Par le même mécanisme, une carence associée en lactoflavine est provoquée, la fonction essentielle de cette vitamine étant de participer à la constitution du ferment jaune de WARBURG, qui joue un grand rôle dans les phénomènes d'oxydo-réduction tissulaire.

En somme, *l'alcool se comporte alors comme un anti-métabolite des facteurs vitaminiques B.*

L'intoxication éthylique chronique comporte un tableau de polycarence B : polynévrites, troubles psychiques, stomatite aphteuse, myocardié, symptômes ressortissant d'un cocktail clinique de pellagre et de béri-béri. Ces faits sont bien connus des vieux cliniciens français (HARDY, GAUCHER, BRAULT) : ils

constituent le béri-béri alcoolique et la pellagre alcoolique, fréquemment associés d'ailleurs. L'anémie vient à son tour compliquer l'état général de l'alcoolique, mais il est à noter que les signes d'atteintes sanguine sont en retard sur les autres signes de carence. C'est ce qui ressort des deux statistiques que nous citerons :

1° Celle de BIANCO et JOLIFFE qui ont étudié les globules rouges de 184 alcooliques. Sur ces sujets, 159 étaient en outre atteints de polynévrite, de pellagre, d'encéphalopathie alcoolique, c'est-à-dire de symptômes d'avitaminose de la série B. Or il n'y avait pas de diminution du nombre des globules rouges chez les 35 sujets indemnes d'autres manifestations ; mais on notait de l'anémie chez 61 % des malades du deuxième groupe.

2° Celle de SPIES et CHIMM : 14 anémies sur 30 sujets alcooliques atteints de pellagre.

C'est également l'ordre chronologique de dépendance que nous avons pu constater chez notre malade : une intoxication éthylique intense remontant à une dizaine d'années a provoqué l'apparition, depuis 1943 d'une série de stigmates d'avitaminose B : stomatite atrophique, troubles digestifs et psychiques, polynévrite ; l'anémie ne commence à manifester ses troubles, semble-t-il, qu'au début de l'année 1948, pour s'aggraver brutalement lors du rapatriement en France de la malade.

Les derniers travaux sur les antimétabolites, qui précisent les conceptions de MOURQUAND, nous amènent à une conception des carences singulièrement agrandie dans le domaine de l'hématologie. En dernière analyse, le déséquilibre biochimique de la ration, l'absence de protides, l'excès d'hydrates de carbone, les intoxications sulfamidiques, éthyliques, etc., agissent dans le même sens. Si les carences pures et simples se soldent par un rapport nul ou insuffisant en matériaux érythroformateurs, les antimétabolites constituent en définitive un apport négatif, empêchant le jeu normal des substances minimales introduites en quantité apparemment suffisante dans la ration.

Carences alimentaires, carences digestives et carences nutritives s'intriquent souvent en clinique, et l'interaction de ces divers facteurs est telle que l'on assiste à un véritable cercle vicieux.

Toutes ces causes se trouvent réalisées au maximum aux colonies :

- ration alimentaire souvent limitée *qualitativement* ;
- méiopatie hépatique et intestinale (rôle de l'amibiase en particulier) ;
- alcoolisme fréquent, conduisant :

- 1° aux modifications des secrétions digestives et aux troubles de la digestion ;
- 2° à l'inappétence et à l'anorexie ;
- causes révélatrices multiples : météorologiques, toxi-infectieuses (paludisme).

Cela explique que les pays d'élections des anémies carentielles soient situés dans la zone intertropicale.

En matière de résumé, nous proposerons à la fin de ce chapitre les conclusions apportées par ASKANAZY (Genève) et HINSBERG (Berlin) à la conférence de la Société de Pathologie Géographique à Stockholm en 1937 :

« Les anémies doivent être considérées comme des maladies de la nutrition ; le tube digestif s'impose de plus en plus comme le siège de l'affection primitive ; leur genèse et leur pathogénie doivent être recherchées dans l'observation systématique et approfondie des métabolismes. »

OBSERVATION

Voici un exemple de cette complexité étiologique des carences : une anémie très grave y est causée par la déficience globale de la ration, que compliquent encore le singulier déséquilibre de celle-ci, et les altérations digestives dues à l'alcoolisme.

M^{me} B... D..., âgée de 46 ans, entre dans le service le 3 novembre 1948, à son arrivée d'Indochine, pour Anémie grave ; Troubles digestifs ; Intoxication éthylique.

Le début de son intoxication remonte à son arrivée en Indochine, il y a 10 ans. Elle présente, à cette époque, des malaises vagues, qui sont attribués à une non adaptation au climat tropical. Rapatriée en France, elle retourne à Saïgon au bout de 3 mois. Elle se met à boire de façon abusive (champagne, porto, apéritifs) puis, à partir de 1941, elle s'abonne aux alcools locaux (rhum : plus d'un litre par jour). La malade demeure confinée dans sa chambre, elle ne mange jamais de légumes frais, de laitage, ni de fruits exotiques qu'elle déteste. Son anorexie est complète : un croissant par jour, trempé dans du thé, quelques conserves constituent toute sa ration. Un tel régime entraîne un amaigrissement considérable : de 76 kilos (pour une taille de 1 m. 73) en 1941, elle passe à 60 kilos en 1943, à 47 kilos en 1947. Sans avoir jamais présenté d'ivresse caractérisée, elle souffre de troubles nerveux : cauchemars avec zoopsies, colères, nervosité : depuis trois ans, elle prend des sédatifs (gardénal : 30 cg. tous les soirs).

En 1944, à la suite de troubles digestifs plus accentués (vomissements répétés) et de métrorragies, un médecin diagnostique une cirrhose et porte un pronostic assez sombre. Ces troubles s'améliorent cependant.

Il y a 3 ans, elle commence à souffrir des membres inférieurs (douleurs à type de crampe, durant 2 à 3 heures) et à avoir de la difficulté à marcher. Au début, c'est une simple sensation de dérobage des jambes, de faiblesse, puis progressivement la malade est confinée au lit, et ne se lève plus que pour aller à la selle. L'intoxication éthylique persiste. Un traitement par bevistine I.M. est institué, et, au bout de quelques mois, la malade recommence à marcher presque normalement.

Il y a 3 mois, l'état général s'aggrave et des troubles psychiques à type d'éclipse cérébrale (amaurose, amnésie, regard fixe) font leur apparition. L'haleine est fétide, la dysphagie prononcée et la parole difficile. De plus en plus fatigable et irritée, la malade manifeste l'intention de se suicider.

Rapatriée, elle a présenté, il y a 8 jours, sur le bateau, un épisode diarrhéique (5 selles par jour, avec quelques filets de sang) accompagné de vomissements et d'une température à 39°.

Antécédents héréditaires et collatéraux : R.A.S.

Antécédents personnels : réglée à 10 ans et demi. La puberté coïncide avec l'installation de sérieux troubles de l'état général : asthénie, frilosité et surtout pâleur intense amènent la jeune fille à la consultation de Lariboisière ; on y pratique une numération globulaire et on prescrit du fer et le changement d'air. Les troubles s'accroissent encore (lipothymies, syncope) et ne rétrocedent que dans le courant de la 17^e année.

La malade a toujours été très pâle. Elle a toujours été bien réglée jusqu'en 1946 ; elle n'est plus réglée depuis deux ans.

Elle a six enfants en bonne santé, mais a eu trois avortements et un enfant décédé à 15 mois.

EXAMEN GÉNÉRAL.

On est frappé par la *pâleur impressionnante*, avec légère bouffissure de la face. Les conjonctives sont décolorées, l'haleine est acétonémique ; il y a un léger degré d'exophtalmie bilatérale.

Le psychisme est nettement diminué ; la malade répond difficilement aux questions ou ne répond pas.

Appareil digestif : Langue pâle, non décapillée, animée d'un tremblement très important (mouvement de trombone), ne peut sortir de la bouche.

La bouche : très nombreuses dents cariées ; les dents restantes sont recouvertes d'un enduit que les lavages détergent bien. Le lavage entraîne de petites hémorragies. Légère stomatite aphteuse.

Abdomen : aspect normal ; pas de points douloureux ; pas d'ascite.

Le foie déborde de quatre travers de doigts ; il est indolore, sa consistance est normale.

La rate est palpable dans les fortes inspirations, percutable sur un travers de main.

Appareil cardio-vasculaire : T.A. : 11-6. Pouls : 100. Cœur : à l'auscultation, on perçoit un souffle holosystolique, assez intense, rude, râpeux, dont le foyer maximum est au niveau du 3^e espace intercostal droit, et qui irradie vers le cou et vers l'appendice xyphoïde.

Appareil pleuro-pulmonaire : R.A.S.

Système nerveux : Psychisme très diminué. Instabilité. Difficulté de l'articulation des mots.

Segment céphalique : pupilles égales, régulières et contractiles. Pas de paralysie des nerfs crâniens.

Membres supérieurs : tremblement fin des extrémités, peu accusé. Motricité globale. Serment bien tenu des deux côtés. Force segmentaire : diminuée. Réflexes : normaux. Sensibilités superficielle et profonde normales.

Membres inférieurs : épreuve gynécologique non tenue. Force segmentaire : forte diminution prédominant sur les fléchisseurs. Réflexes rotuliens et achilléens normalement obtenus. Réflexe cutané plantaire en flexion des deux côtés. Sensibilités superficielle et profonde conservées.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

Une numération globulaire, pratiquée le 4 novembre 1948, confirme le diagnostic clinique d'anémie grave et atteste l'intensité de la déglobulisation : 400.000 G.R. ; G.B., 3.500. Formule leucocytaire normale.

Taux d'hémoglobine : 10 %. V.G. : 1,25.

Azotémie 0,50 T. S. 9 m. 30.

Glycémie 0,95 T. C. 10 m. - S. du lacet +

Examen des selles : pas de parasites. Wéber négatif.

Examen des urines : traces d'acétone.

Myélogramme (8 novembre 1948). — Il montre un frottis de richesse moyenne.

Série blanche granuleuse : 71,65.

Polynucléaires neutrophiles 18,5

Myélocytes neutrophiles 18,3

» basophiles 1

» éosinophiles 0,6

Métamyélocytes neutrophiles	31,6
» éosinophiles	0,66
Promyélocytes	0,66
Myéloblastes	0,33
Série histio-monocytaire : plasmocytes : 0,33.	
Série rouge normoblastique : 30,9.	
Pronormoblastes	2
Normoblastes polychromatophiles	12,6
» basophiles	16,3
Présence de mégacaryocytes. Absence d'éléments anormaux.	
Rapport érythro-granulocytaires : 2,31.	
<i>Tubage gastrique</i> (10 novembre 1948) :	

	<i>HCl libre</i>	<i>HCl total</i>
Av. histamine	0	0,73
Un quart d'heure après	1,90	2,70
Demi-heure après	1,50	3,30

Examen de fond d'œil (10 novembre 1948). — Myopie moyenne de quatre dioptries. Pupilles pâles, sans staphylome myopique. Macules normales. Vaisseaux fortement rétrécis. Atrophie chorio-rétinienne d'origine myopique. Présence de plusieurs hémorragies rétiniennes par les vaisseaux.

L'existence d'une V.G. élevée, sans mégaloblastose médullaire, l'absence d'anachlorhydrie gastrique et de signes d'hémolyse font penser à une *anémie macrocytaire*, dont l'histoire clinique toute entière fait suspecter l'*origine nutritionnelle*.

En conséquence, le traitement suivant, qui tient compte des différents aspects cliniques de la maladie, est institué :

— La gravité de l'anémie commande une transfusion d'urgence (350 cc.), transfusion qui sera répétée en tenant compte des examens sanguins ultérieurs.

— Contre l'état infectieux, surajouté : pénicilline : 400.000 U. p. j. × 3 semaines.

— Contre la profonde asthénie : syncortyl ; solucamphre.

— Contre la cause de l'anémie : vitaminothérapie intensive. La levure de bière en constitue l'élément essentiel, dont l'action est épaulée au départ par des injections de Nicobion Bécozyme et Laroscorbine.

L'anémie commence à se réparer, régulièrement et rapidement dès le début de la levurothérapie.

Le 8 novembre 1948 :

G.R. : 1.000.000 - G.B. : 3.400 - Hb : 35 % - V.G. : 1,09.

Le 18 novembre : amélioration très importante de l'état général. Psychisme normal. G.R. : 1.700.000 - Hb : 35 %.

Le 3 décembre : G.R. : 2.600.000 - Hb : 60 %. Anisocytose marquée. Formule d'Arneth déviée vers la droite.

Le 23 décembre : G.R. : 3.600.000 - Hb : 70 %.

Réapparition des règles le 24.

Le 31 décembre : la malade est restée six jours sans levure. Il n'y a que 100.000 G.R. de plus qu'à la dernière numération.

Le 12 janvier 1949 : la malade sort de l'hôpital ; son état général est très bon. Une dernière formule, pratiquée la veille, indique :

G.R. : 4.000.000 - G.B. : 7.400 - Hb : 70 % - Polynucléaires : 50 %.

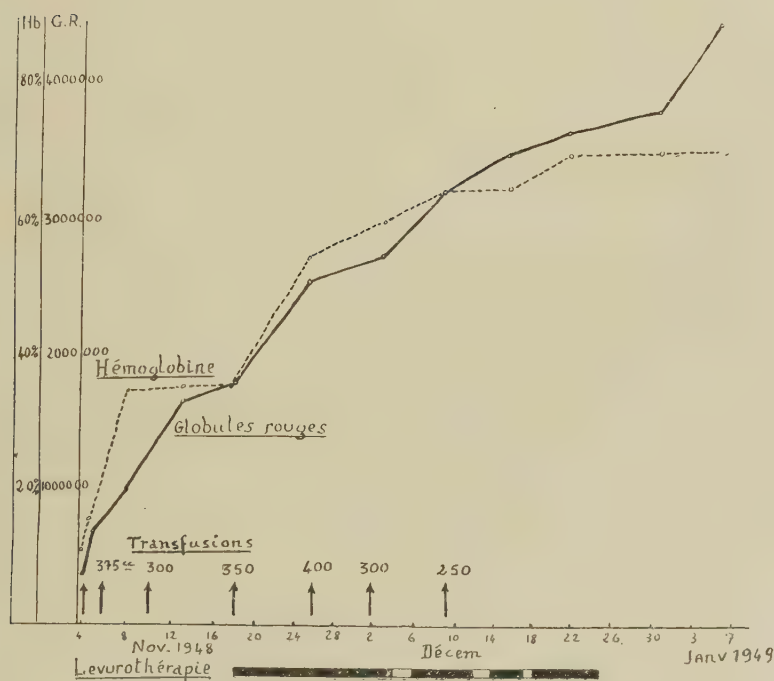
Nous avons revu notre malade le 20 septembre 1949. Son état général est excellent. Muqueuse et conjonctives sont normalement colorées ; on note

encore la présence de quelques aphtes à la face interne des joues. Elle a suivi un traitement d'entretien à la levure de bière pendant les mois de février et mars, et profite avec appétit d'une alimentation abondante, à prédominance carnée. Pas de troubles digestifs, ni nerveux. Elle pèse actuellement 64 kilos. Elle est réglée régulièrement. Seul subsiste un certain degré d'asthénie, de faiblesse dans les jambes, surtout dans la semaine qui suit les règles.

Le dernier examen sanguin pratiqué (le 26 mars 1949) donne les résultats suivants :

G.R. : 4.000.000 - G.B. : 7.000 - Hb : 90 % - V.G. : 1,01.

Il y a, en somme, une véritable résurrection chez cette malade que l'on a de la peine à reconnaître.



ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

GENERALITES

1° CLINIQUE

Le début. — Il est le plus souvent très difficile de préciser le début réel de l'anémie, pour plusieurs raisons :

1) Le syndrome anémique est rarement pur, masqué en général par les symptômes associés, plus gênants pour le malade, et plus évidents pour le médecin.

2) La lente progressivité de l'anémie n'attire l'attention que lorsque les signes en sont déjà accentués.

Si le début est souvent insidieux, l'anémie s'installe parfois en quelques jours, revêtant d'emblée une allure grave, et révélant de façon brutale le déséquilibre latent qui lui a donné naissance. Jusque là, l'affection sanguine était franchement inapparente ou évoluait avec le minimum de signes cliniques. Les facteurs déclenchants sont variés ; la gestation, le postpartum, certaines toxi-infections (paludisme), sont fréquemment en cause. Ce mode de début et l'évolution si spéciale caractérisent la *forme réactionnelle des anémies par carence*, forme sévère s'accompagnant presque constamment d'un syndrome hémorragique plus ou moins frustre et d'une fièvre modérée.

Les signes cliniques. — Dans leur ensemble, les signes cliniques sont assez peu différents de ceux des anémies en général. C'est le syndrome anémique, plus ou moins typique.

La pâleur, l'asthémie, l'amaigrissement en résument les traits essentiels. Les palpitations, et plus rarement la dyspnée, lorsque la déglobulisation est intense, complètent le tableau du syndrome anémique.

Mais le syndrome anémique n'est qu'un aspect de la maladie. — Ce qui caractérise ces anémies, c'est que le décor en est rarement aussi schématisé. Des symptômes associés, de nature et d'intensité très variables (œdèmes, ostéopathies, troubles cutanés et nerveux) nuancent le tableau clinique et rendent évidente la souffrance de l'organisme tout entier sous l'influence des carences. Selon le facteur qui se trouve déficient, les circonstances de la révélation ou le point de départ de la carence, divers syndromes viennent imprimer à la scène clinique des caractères quasi spécifiques. Ces différents syndromes carenciels sont équivalents : chacun évolue pour son propre compte, gouverné par la cause première : la carence. N'importe quel syndrome, l'anémique en particulier, peut dominer le tableau clinique ou s'amenuiser à l'extrême ; n'importe lequel peut

manquer. En un mot, l'anémie est plus ou moins nue ou habillée.

Signalons à ce propos l'intérêt qui s'attache à des *formes cliniques où l'anémie est pratiquement inexistante*, où l'hémo-gramme fait systématiquement ne montre pas de troubles sanguins manifestes (St. TARA). L'existence de telles formes, pré ou infra-cliniques, est prouvée par les lésions de la moelle osseuse qui semblent fréquentes, et peut être constantes au cours des carences prolongées. MARCHAL a démontré leur existence en clinique humaine. Les faits expérimentaux rapportés par MOURIQUAND, si voisins des faits cliniques doivent inciter, chez les sujets carencés, quelles que soient les manifestations de leurs carences et l'origine de celles-ci (sprue p. ex.) à penser à la dystrophie médullaire, restant longtemps ou toujours inapparente pour s'extérioriser un jour sous la forme d'une anémie sévère, du fait d'un facteur de révélation quelconque. Toute maladie carencielle peut ainsi être considérée comme une méta-anémie, au sens où l'entend P. CHEVALLIER. Ces considérations n'ont pas qu'un intérêt théorique : elles conduisent à envisager en pareil cas un traitement prophylactique des troubles sanguins, centré sur une alimentation équilibrée, riche en protéines, en sels de fer, en vitamines.

Un degré de plus : l'anémie évolue à bas bruit, passant inaperçue, masquée par des symptômes plus affichants ; le médecin aura tendance à leur rapporter des troubles aussi banaux que l'asthénie, les troubles digestifs, alors qu'ils ne relèvent que du trouble sanguin. Troubles sanguins qui ne sont parfois découverts qu'à l'occasion d'examens systématiques, tels qu'on les pratique à l'hôpital où le malade est envoyé en désespoir de cause, l'échec des « fortifiants » ayant été complet, comme dans l'observation de MAMOU et ATTAL.

A l'opposé, l'anémie peut s'imposer par la gravité de son évolution ou la soudaineté de son apparition (c'est le fait de certaines formes réactionnelles), semble hors de proportion avec les petits signes d'accompagnement qui mettraient sur la voie du diagnostic. LAMBLING et CONTE ont, tout récemment, insisté sur le rôle des carences digestives à propos d'un cas d'anémie érythroblastique qui évoluait comme une anémie primitive.

2° HEMATOLOGIE.

Le polymorphisme sanguin n'est pas moins grand que le polymorphisme clinique. Le degré de la déglobulisation est très variable, en général modéré. Le taux de l'hémoglobine paraît, à première vue, contingent : l'étude des hémogrammes des anémies carencielles ne les montre-t-elle pas tantôt hyperchromes, tantôt hypochromes, parfois normochromes ? En fin de compte, elles résultent, comme toute anémie, de la rupture de l'équilibre entre destruction et régénération des G.R.,

régénération qui précisément est ici insuffisante, par manque des éléments nécessaires. Et nous distinguons schématiquement, avec TZANCK et DREYFUS, *deux types principaux d'anémie*, selon que la déficience porte sur les éléments nécessaires à la réparation du pigment, ou sur ceux nécessaires à l'édification du stroma.

Dans le premier cas, l'anémie est du type *hypochrome*, par inhibition de la réparation hermoglobinique, conditionnée par une déficience en fer, ou en protéines.

Dans le deuxième, elle sera du type *hyperchrome*, correspondant à une carence portant surtout sur le stroma, conditionnée par une déficience de l'alimentation en protides et en vitamine du groupe B.

1. — LES ANÉMIES HYPOCHROMES NUTRITIVES

- Les deux causes majeures en sont :
- les carences martiales ;
 - les carences protéïques.

1° LES ANÉMIES FERRIPRIVES.

Elles sont surtout fréquentes chez le jeune enfant dont la croissance réclame des quantités considérables de fer, en raison de la fréquence à cet âge des gastroentérites, des toxinfections et de la pauvreté relative du lait en fer.

Cependant, chez l'adulte, on peut observer des anémies conditionnées par des troubles de l'assimilation du fer, et cela en particulier :

1) Chez des sujets présentant des lésions gastro-intestinales étendues. L'anémie se voit, inconstamment d'ailleurs, après des résections gastriques plus ou moins étendues ; des sténoses gastro-intestinales, des fistules gastro-coliques peuvent provoquer des anémies par carence martiale, quoique le fait soit beaucoup plus rare : ces lésions provoquent des troubles d'assimilation portant surtout sur des produits plus labiles, dont la carence est à l'origine d'anémies hyperchromes.

2) Chez d'autres qui présentent des troubles fonctionnels de l'assimilation, réalisés principalement par l'achylie gastrique.

A - L'anémie des gastrectomisés.

Le tableau clinique est singulièrement pauvre. Les troubles de la série anémique restent en général discrets ; l'asthénie surtout attire l'attention.

Tableau hématologique. — Habituellement, il s'agit d'une anémie fort modeste, où le nombre des G.R. n'est que peu modifié : il reste de l'ordre de 4 millions p. mm³. Le taux d'Hb. est abaissé à 65 ou 70 %.

Hémogramme : il montre une anémie microcytaire très typique, comportant peu de signes de régénération ; pas de réticulocytose, de polychromatophilie, ni de poikilocytose. Les G.B. et les plaquettes restent inchangés. Dans un certain nombre de cas cependant, on observe une anémie plus intense, atteignant exceptionnellement des taux inférieurs à 2 millions de G.R. et 30 % d'Hb. L'anémie reste du même type, microcytane, mais d'assez nombreux poikilocytes peuvent apparaître ; il y a plutôt de la polynucléose que de la leucopénie.

Myelogramme. — Il est absolument normal avec environ 30.000 éléments dont 20 % d'érythroblastes et d'érythrocytes nucléés.

Il s'agit donc d'un véritable équilibre, mais à un taux inférieur au taux normal.

B - L'ANEMIE HYPOCHROME ACHYLIQUE.

Elle se rencontre presque exclusivement chez les femmes (96 % selon WINTROBE), de 30 à 50 ans.

La plupart des auteurs admettent qu'il existe à son origine des causes multiples (fréquence des troubles endocriniens) parmi lesquels un rôle essentiel serait dévolu à l'achlorlydrie-gastrique s'intégrant dans le syndrome hypocrinique général.

Tableau clinique. — Une pâleur verdâtre, une asthénie accentuée en résument longtemps les traits essentiels.

L'évolution spontanée est chronique, marquée par l'apparition de troubles variés :

Tr. digestifs fréquents : anorexie, digestion lente et pénible diarrhée. Dans 40 % des cas il y a de l'hyposiallorhée avec stomato-glossite et dysphagie persistante.

Règles très irrégulières.

Signes d'insuffisance thyroïdienne : cheveux rares, sourcils clairsemés, frilosité, peau sèche.

Troubles trophiques des ongles des mains dans 30 % des cas, réalisant la koïlonychie.

Chimisme gastrique. — On note le plus souvent une achlorlydrie totale. La section de pepsine est diminuée, celle de mucus augmentée. Le facteur intrinsèque est présent, quoique souvent en quantité réduite.

GastroscoPie : elle montre une atrophie de la muqueuse gastrique, dont l'aspect est pâle et lisse, très différent de l'atrophie en plaques nacrées de la maladie de Biermer.

Tableau hématologique. — La déglobulisation est modérée, de l'ordre de 3 millions. Le fait essentiel est la faible teneur en Hb. dont le taux est toujours très bas : 0,5 à 0,6.

Thémogramme. — Très caractéristique, il fait ressortir l'importance des altérations globulaires : les hématies sont représentées par des anneaux faiblement colorés en rose, à centre clair. Leur volume est très diminué : ce sont des microcytes à épaisseur si réduite que certains auteurs les dénomment planocytes. L'anisocytose est marquée, le nombre des réticulocytes très faible (1 p. 400 à 600).

Myelogramme. — Normoblastose médullaire marquée, avec élévation considérable du rapport érythro-leucocytaire, et présence de nombreux érythroblastes basophiles très jeunes.

La moelle manifeste un effort de régénération évident, mais la charge en Hb. ne se produit pas.

Sérum. — Le fer sérique est toujours inférieur à la normale (80 y chez la femme). Le taux de bilirubine indirect est normal.

II. - LES ANEMIES PROTEIPRIVES

Etiologie. Il s'agit d'anémies moins rares que les précédentes. Dûes au défaut dans l'alimentation de protéines d'origine animale surtout, elles ont été observées assez communément en Europe ces dernières années. Il est intéressant de constater que les sujets présentant cette anémie appartiennent à des milieux où il ne leur a pas été loisible d'augmenter leur ration glucidique : prisonniers, déportés, habitants pauvres des milieux urbains. La déficience de la fraction glucidique de la ration s'est accommodée du peu de vitamines B que lui fournissait un régime globalement insuffisant ; en somme elle a joué le rôle de facteur d'inapparence de l'hypovitaminose B. Seule s'est manifestée la carence protéïque.

Le point de départ de la carence est ici uniquement alimentaire, alors que les anémies ferriprives sont provoquées avant tout par des entéro-carences. Ces modalités étiologiques conditionnent des répartitions géographiques bien différentes : cas nombreux et groupés dans les collectivités sous-alimentées, dans la première éventualité, clairsemés et ubiquitaires dans la deuxième.

Tableau clinique. — Les 45 cas rapportés par MAZZOLENI et PIEMONTE, constatés au cours de leur captivité en Allemagne, révèlent des tableaux cliniques identiques.

Il s'agit de sujets ayant subi un amaigrissement considérable, de 20 à 30 % du poids primitif, d'une pâleur blafarde, avec des œdèmes discrets. Asthénie physique et psychique considérables, hypotrophie, hypotonie musculaire, hypothermie habituelle (c'est dans le coma hypothermique que le miséreux de GAIJOS entre à l'hôpital) complètent ce syndrome « hypo » général.

A part cela, des signes uniquement négatifs : pas de troubles digestifs, pas de glossite, pas de splénomégalie ni de signes neurologiques. Les observations de GAJDOS, NICAUD, LAYANI et ASCHKENAZY font état de troubles identiques et sont entièrement superposables aux observations de MAZZOLENI, à quelques nuances près : troubles diarrhéiques, abolition des réflexes achilléens et même rotuliens dans quelques cas.

Chimisme gastrique. — L'épreuve à l'histamine révèle une légère hypochlorhydrie dans la plupart des cas.

Tableau hématologique. — La déglobulisation est de l'ordre de 2 à 3 millions de G.R. L'hypochromie est modérée ; la V.G. reste voisine de l'unité, s'abaissant rarement à 0,70, 0,60. Il s'agit d'une anémie de gravité moyenne, dont l'hémogram-

me précise les caractères, très voisins de ceux de l'anémie protéoprive expérimentale réalisée par ASCHKENAZY.

Hémogramme. — Il montre de nombreuses altérations des G.R. L'anisocytose, la poïkilocytose, la microcytose et la polychromatophilie sont habituelles. La leucopénie avec neutropénie est généralement associée à l'anémie.

Le passage dans le sang circulant d'éléments jeunes des séries rouge et blanche, jusqu'au proerythroblaste et au mycloblaste pro-neutrophile est caractéristique. MAZZOLENI a rencontré ces formes jeunes 19 fois sur 26, sur des préparations de sang enrichies. LAYANI trouve 5 normoblastes pour 100 leucocytes chez sa malade ; dans l'observation de GAJDOS il faut cependant attendre l'exagération des troubles sanguins, au début du traitement, pour voir se manifester au maximum ces stigmates caractéristiques de l'A. protéoprive. Le taux des réticulocytes, avant tout début de traitement est élevé, et d'autant plus considérable que l'anémie est plus accentuée (6 % dans l'observation de LAYANI).

Myélogramme. — Il confirme le diagnostic d'anémie hyperplastique, attesté déjà par l'hyper-réticulocytose sanguine, en montrant une activité érythropoïétique extrême.

L'examen du sérum ne montre aucun stigmate d'hyperhémolyse. Il permet deux constatations fondamentales dans l'établissement du diagnostic :

1° la sidérémie est élevée.

2° le taux des protides sanguins est abaissé dans tous les cas, la sérum-albumine atteignant des chiffres de moitié inférieurs aux chiffres normaux.

II. - LES ANEMIES NUTRITIVES HABITUELLEMENT HYPERCHROMES.

Ces anémies dont l'allure clinique et le tableau hémato-logique s'opposent presque point par point aux anémies hypo-chromes pour se rapprocher si souvent du Biermer sont *dûes essentiellement à une carence en facteurs du groupe B*, surajoutée au déficit des protéines animales.

C'est cette polycarence qui est spécifique de l'anémie, non son point de départ, très variable, ni son facteur de révélation, qui peut être banal.

Mais ce qui ne pouvait manquer de frapper les premiers cliniciens qui les étudièrent aux colonies, c'est précisément *la relation de ces anémies avec les circonstances spéciales qui les manifestent ou les accompagnent* : gestation, sprue, pellagre... Et c'est à leur propos qu'ils ont d'abord décrit ces anémies : anémie tropicale macrocytique, anémie perniciosiformes de la sprue, de la pellagre.

Cependant *la constance d'une telle relation n'a pas été retrouvée ultérieurement*. Des formes hémato-logiques comparables ont été observées depuis sous nos climats, avec une symptomatologie plus estompée, et qui, dans certains cas, n'est même plus très significative. C'est le fait, par exemple, d'anémies d'allure perniciose observées au cours de certains syndromes diarrhéiques, rappelant parfois de très loin la stéatorrhée, mais qui, dans les cas typiques (sprue nostras, maladie cœliaque), ne laissent pas d'évoquer l'anémie grave de la sprue tropicale. C'est encore le fait d'anémies observées au cours de syndromes de dénutrition complexes, encore moins « habillés » : anémie par déséquilibre alimentaire, sous l'occupation (P. MAURIAC ; G. MARCHAL) anémie des cirrhoses, des alcooliques, etc...

La description de deux syndromes anémiques bien particuliers : la sprue et l'anémie tropicales, reste cependant à la base de l'étude des anémies carentielles hyperchromes. Nous les envisagerons d'abord dans le « climat » où elles ont été décrites, car suivant l'expression de FOURNIALS « tel un fruit exotique consommé en Europe n'a plus la saveur qu'on lui connaît en le dégustant en pays colonial... ainsi en est-il des affections tropicales ». Puis nous envisagerons quelques formes cliniques qui s'y rattachent.

1° L'ANEMIE TROPICALE MACROCYTIQUE.

Etiologie. — Individualisée aux Indes par Lucy WILLS, elle s'observe avec une fréquence particulière chez les femmes indigènes ; elle a été reconnue d'abord chez les femmes enceintes de la maternité de Bombay (1 cas pour 106 grossesses) et plus rarement chez des accouchées récentes. Son maximum de fréquence se situe pendant les mois d'hiver.

Ultérieurement des observations concernant des femmes non gravides, et même des hommes et des enfants ont été publiés dans tous les pays tropicaux.

La plupart des sujets atteints manquaient dans leur alimentation de viande, d'œufs, de légumes verts et de fruits ; ils se nourrissaient presque exclusivement de maïs ou d'autres farineux.

Tableau clinique. — La pâleur cireuse, l'asthénie, la dyspnée, font songer d'emblée à une anémie sérieuse lorsqu'on voit les malades à la période d'état.

Mais l'installation de ces troubles est insidieuse, et les sujets présentent une asthénie d'abord modérée, puis qui va croissant, rendant ces malades peu à peu, incapables d'une activité physique soutenue.

Les troubles digestifs sont parfois accusés : anorexie, vomissements, diarrhée ; le plus souvent, leur peu d'intensité ne les distingue pas des troubles observés d'une façon banale sous les tropiques. Signe négatif important : la langue n'est pas vernissée, décapillée comme la langue de HUNTER.

Les souffles organiques de la région précordiale, les battements des jugulaires sont inconstants.

Dans la description de L. WILLS, il n'y a pas de splénomégalie. L'évolution spontanée est lentement progressive : il s'agit d'une maladie traînante, d'allure chronique, sans fièvre, sans hémorragies rétinienne ni troubles de la série neurologique. Rarement fatale en dehors de la grossesse, elle peut entraîner la mort chez les femmes enceintes.

L'évolution sous l'influence de la thérapeutique est si caractéristique qu'elle entre dans la définition même de la maladie : anémie hépato-résistante et levuro-curable. C'est l'échec de l'hépatoc-thérapie dans des anémies ressemblant beaucoup à l'anémie de Biermer qui fit suspecter à L. WILLS l'existence d'une entité nosologique distincte. Si les extraits hépatiques purifiés sont en général inactifs, WATSON et CASTLE ont cependant observé des cas où ils agissent, et ces auteurs distinguent ainsi deux types d'anémie tropicale : l'une qui, comme l'anémie pernicieuse réagit à des doses normales d'extraits purifiés injectables ; l'autre où les mêmes extraits sont inactifs, sauf en quantités énormes. Par contre, dans tous les cas, l'anémie répond spécifiquement à la levuro-thérapie, dont l'effet est spectaculaire.

Epreuve gastrique à l'histamine. — L'achlorhydrie est fréquente, mais n'a pas le caractère de permanence propre à l'anémie de Biermer. Au cours de la levuro-thérapie, du ClH libre apparaît dans le suc gastrique qui redevient normal. Pendant ce temps d'ailleurs le chiffre des G.R. augmente régulièrement et rapidement.

Le facteur intrinsèque est présent en général, bien que MOORE et VILTER ne l'aient pas trouvé dans certains cas mixtes d'anémie tropicale avec pellagre. L. WILLS n'a pu étudier à fond cette question.

Tableau hématologique. — Le chiffre des G.R. ne baisse que lentement : il reste longtemps autour de 2.300.000 à 2.500.000 pour finalement se maintenir entre 1.500.000 et 2.000.000. Le taux de l'Hb. descend plus lentement que le chiffre globulaire, ce qui fait que la V.G. reste élevée : 1,20 ; 1,25.

L'hémogramme montre de l'anisocytose avec macrocytose prédominante, caractère essentiel. Le diamètre moyen des G.R. varie de 7 μ 20 à 7 μ 30, ce qui donne à la courbe de PRICE-JONES un étalement vers la droite ; il peut atteindre 7 μ 50, 7 μ 80 et plus. Il n'y a pas d'hématies nucléées et le chiffre des réticulocytes ne dépasse guère 1 à 3 %.

Le nombre des globules blancs se maintient autour de 5 à 6.000, sans modification marquée de la formule leucocytaire. Le nombre des plaquettes est également diminué (150.000 environ).

Myélogramme. — La ponction sternale donne des myélogrammes sensiblement normaux dans la majorité des cas. Il y a assez souvent une normoblastose modérée, et le chiffre des macroblastes et des normoblastes l'emporte parfois sur celui des myélocytes et des polynucléaires.

Il peut cependant dans quelques cas apparaître de la mégalo blastose médullaire (MOORE et VILTER ; SPIES).

Sérum. — L'équilibre huméral est normal, le rapport sérine—globuline non modifié. Il n'y a pas de signes d'hyperhémolyse : le taux de bilirubinémie reste bas : 1 à 2 Unités VAN DEN BERG. Sur 42 cas d'A.T.M., L. WILLS relève le chiffre moyen de 5 mg. Chaque fois que la bilirubinémie est plus élevée, elle est toujours de type direct.

L'anémie tropicale macrocytique a été ultérieurement observée sous les latitudes les plus variées, comme la plupart des maladies dites tropicales : en Algérie par BEN HAMOU et NOUCHY ; en Macédoine par FAIRLEY ; en Hollande par GRÖN et SNAPPER ; en France par P. CHEVALLIER, J. BERNARD et TRIKI.

La description de L. WILLS a été confirmée dans ses grandes lignes, quoique son cadre clinique en ait été souvent considérablement élargi.

NAPIER et ses collaborateurs indiens décrivent une forme

particulière de l'affection caractérisée par une hyperbilirubinémie et une splénomégalie ; elle s'observe dans des régions où sévit le paludisme ; il s'agit probablement d'une forme mixte, et non du type pur (forme hémolytique de l'anémie tropicale). FAIRLEY observe des cas analogues en Macédoine (avec parfois baisse de la concentration en Hb) et BEN HAMOU en Algérie. Lorsque la concentration en Hb. est basse, le fer devient nécessaire à la réparation de l'anémie : on observe alors une double réponse réticulocytaire : l'une au fer, l'autre à la levure (FAIRLEY).

Certaines anémies ne se rapprochent plus de l'anémie de WILLS que par certains caractères.

BOMFORDS et RHOADS (1941), puis DAVIDSON, DAVIS et INNES nommèrent « anémies mégaloblastiques idiopathiques réfractaires » des anémies perniciosiformes résistant aux extraits de foie purifiés administrés par voie parentérale, mais franchement curables par les autolysats de foie ou de levure. Quelques cas ont une moelle dimorphe, mais la plupart sont mégaloblastiques. L'anachlorhydrie gastrique est inconstante, le système nerveux toujours indemne. Les anémies « hépatoresistantes levurocurables d'OLMER et SARLES paraissent superposables aux anémies réfractaires de BOMFORDS et RHOADS.

Les anémies dites pernicieuses de la grossesse, que l'on observe en France de temps en temps chez des femmes présentant des troubles digestifs temporaires se rapprochent dans certains cas de l'anémie de L. WILLS par leurs circonstances d'apparition, leur caractère levuro-curable et parfois hépatoresistant (DREYFUS et OLMER ; LALLEMAND).

II. - LA SPRUE TROPICALE.

Étiologie. — Connue d'abord aux Indes, en Cochinchine, puis aux Antilles, en Amérique du Sud, et en Afrique, la sprue apparaît maintenant comme une maladie cosmopolite, infiniment plus répandue toutefois sous les tropiques. Actuellement on la considère comme une maladie par carence. Ce serait une polycarence secondaire, portant sur un défaut de l'absorption des vitamines, du principe antipernicieux gastrique, des graisses et même des glucides, probablement du fait des anciennes lésions de la muqueuse intestinale et d'altérations nouvelles, surtout fonctionnelles, provenant elles-mêmes de l'avitaminose (DUBOIS).

Effectivement :

1° On ne peut manquer d'être frappé par les analogies symptomatiques fort nettes qui existent entre la sprue et certaines avitaminoses :

- signes muqueux et pigmentation cutanée évoquent la pellagre ;
- purpura, stomatite, rappellent le scorbut. BLANC a fréquem-

ment constaté en Chine du purpura péri-pilaire au niveau des membres inférieurs, tout à fait comparable à celui du scorbut. D'ailleurs n'appelaient-on point la sprue « cachexie scorbutique des pays chauds ? »

2° La sprue apparaît surtout chez des européens, vivant depuis longtemps à la colonie dans des conditions hygiéniques et diététiques défectueuses.

3° Les atteintes intestinales et coliques sont fréquentes dans les antécédents : sur 200 cas de sprue, MANSON, BAHR et WILLOGHEY relèvent un passé intestinal dans 40,5 % des cas (dont 32 % d'amibiase).

Mais le point encore débattu est celui de la cause initiale de ce vice d'absorption. Ce trouble est reproduit expérimentalement par le blocage des phosphorylations au moyen de l'acide mono-iodacétique. Or on sait que les phosphorylations sont favorisées d'une part par la cortine, d'autre part par des facteurs vitaminiques B. D'où les deux théories pathogéniques proposées : celle de VERZAR faisant intervenir une déficience corticosurrénale, celle de DUBOIS invoquant une avitaminose B2, qui s'appuie sur la curabilité par les extraits non purifiés de foie ou les extraits de levure riches en facteur B2. Actuellement on connaît l'action remarquable de l'acide folique, aussi bien sur l'anémie de la sprue que sur les troubles digestifs. Ce fait est expliqué en partie par une certaine suppléance entre vitamine B2 et acide folique (MAMIE et RIVIER).

Quelle est la cause même du déficit vitaminique qui détermine la sprue ? La sprue est rare chez les indigènes fortement carencés qui présentent non une sprue, mais une anémie macrocytique tropicale. Dans une de ses récentes publications, L. WILLS pense qu'un simple changement alimentaire, ou une dysenterie, peut provoquer un déséquilibre de la flore intestinale et de la synthèse des vitamines, entraînant l'apparition d'une sprue.

Tableau clinique. — Il est caractérisé par un syndrome intestinal spécial associé à une anémie de type pernicieux.

Le début est insidieux, souvent masqué par du paludisme ou de la dysenterie amibienne.

A la période d'état, les troubles digestifs consistent surtout en une diarrhée grasseuse : quelques selles par jour (5 à 6 surtout matinales), avec matières abondantes, homogènes, pâles et brillantes, contenant une grande quantité de graisses digérées (savons et acides gras). Elles sont émises sans douleur.

La stomato-glossite aphteuse, qui a donné le nom à la maladie (aphte : spruw en hollandais) est d'apparition précoce. Les aphtes, précédant par poussées extrêmement douloureuses, envahissent la face interne des joues et circonseri-

vent le bord libre de la langue ; les muqueuses linguales, buccales et pharyngées deviennent luisantes, lisses, vernissées.

Cette stomatite rend l'alimentation des malades extrêmement douloureuse, impossible pratiquement.

Stomatite et diarrhée provoquent l'installation d'un état de dénutrition intense (pour la réalisation duquel s'associent donc exo et entero-carence).

L'amaigrissement extraordinaire devient très vite de la cachexie (35 kg. pour 1 m. 80 chez un malade de BLANC). La fonte des masses musculaires des membres et du thorax, contrastant avec le ballonnement marqué de l'abdomen donne au malade l'aspect d'un batracien.

La peau est sèche, rugueuse. Le teint est blanc, jaunâtre sale, et une pigmentation grisâtre, inégalement répartie, envahit la face, les avant-bras, les mains. Les conjonctives sont décolorées, les yeux profondément excavés.

L'asthénie est intense, à la fois physique, psychique et génitale. Il y a parfois des crises de tétanie par hypocalcémie.

L'évolution est coupée de courtes rémissions dues à une amélioration de la stomatite permettant une reprise passagère de l'alimentation, et de poussées d'aphtes étendues à tout l'oropharynx. Mais l'anémie et l'amaigrissement, d'installation précoce, sont lentement, inexorablement progressifs, et la mort, fatale dans la sprue non traitée, survient dans le marasme. KELE et BOUND ont récemment rapporté des cas de sprue aigüe, développés en quelques jours chez des soldats britanniques fortement carencés, et réalisant en huit jours un tableau de sprue avancée.

Un tel tableau n'est pas sans rappeler celui des grandes anémies primitives, d'autant plus que certaines formes cliniques de la sprue, avec prédominance du syndrome anémique, peuvent simuler de très près l'anémie pernicieuse progressive.

Chimisme gastrique. — Il montre habituellement la présence de Cl H libre, quoiqu'en quantité souvent réduite. Le facteur intrinsèque manque parfois.

Gastroscopie. — Sur 16 cas de sprue, KOPPISCH trouve 13 fois une atrophie modérée et diffuse de la muqueuse gastrique.

Tableau hématologique. — La déglobulisation est de l'ordre de 2 à 3 millions de GR. DU CHALARD cite un cas avec 512.000 GR.

Héмограмme. — Normocytaire au début, l'anémie devient macrocytaire et mégaloeytaire par la suite. Le diamètre moyen des GR. varie alors de 8 μ à 8 μ 6. Il y a anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, et une très faible réticulocytose en l'absence de traitement.

Il existe une leucopénie légère ; la formule blanche n'est pas perturbée, sauf une augmentation légère des lymphocytes, et la présence de polynucléaires polysegmentes.

Myélogramme. — Au début, il est peu troublé, et l'on ne trouve qu'une légère réaction normoblastique. Mais le myélogramme se modifie profondément lorsque la mégalo-cytose sanguine apparaît : il montre une mégaloblastose et une normoblastose associées (SPIES, CASTLE, RHOADS, FAIRLEY). La sprue est en dehors du Biermer, une des rares affections où sont trouvées, parfois en quantité importante, dans la moelle, des cellules de la lignée primordiale (J. BERNARD).

Sérum. — La bilirubine indirecte est parfois augmentée. Il y a baisse du taux de fer sérique.

LA SPRUE NOSTRAS

A côté de la forme tropicale que nous venons de décrire, existe une forme nostras de la sprue. Si les cas n'en sont pas très nombreux (THAYSEN n'en a réuni dans son étude que 34 cas), cela est dû à ce qu'elle n'est diagnostiquée que dans ses formes stéatorrhéiques les plus typiques. Quoiqu'il en soit, des observations en ont été souvent publiées en France, depuis celle d'ANTOINE en 1928 jusqu'à celle, toute récente, de BOUSSER et ROBINEAUX.

Tableau clinique. — Une anémie intense, un amaigrissement considérable (30 kg. en 18 mois dans l'observation de FOURNIALS) et une diarrhée grasseuse chronique en sont les traits caractéristiques. La stomatite semble plus rare que dans la forme tropicale. A peine si ROHR et HANSEN y insistent dans leurs observations, et quant à CAROLI et à FOURNIALS, ils ne l'ont pas constaté.

Le taux d'inutilisation des graisses serait plus faible que dans la sprue tropicale (35 % au lieu de 60 à 80 %).

Tableau hématologique. — Il s'agit parfois d'anémie hyperchrome macrocytaire et mégalo-cytaire avec mégaloblastose médullaire, mais seulement dans les formes graves évoluant depuis longtemps ; parfois d'anémie érythroblastique avec normoblastose, assez comparable à l'anémie de COOLEY.

La maladie coéliqua, ou maladie de GEE-HERTER, atteignant les enfants jeunes, a été rapprochée des deux précédentes en raison de la cachexie, de la stéatorrhée et de l'anémie (de type variable, rarement mégaloblastique) qui la caractérisent.

THAYSEN a créé pour ces trois affections, le cadre des *s'éatorrhées* idiopathiques, considérées actuellement comme des maladies de l'absorption (DUBOIS).

DIAGNOSTIC DE LA VARIÉTÉ D'ANÉMIE CARENTIELLE HYPERCHROME

CARACTÈRES COMMUNS ET CARACTÈRES DISTINCTIFS

Sous une grande diversité de tableaux cliniques, *les tableaux sanguins montrent une certaine parenté entre eux*. En voici les caractères dominants :

Hémogramme. — Macrocytose nette : le volume globulaire moyen varie de 105 à 163 microns cubes.

Anisocytose et poïkilocytose marquées ; polychromatophilie habituelle.

Neutropénie et thrombocytopénie très fréquentes ; les polynucléaires sont hypersegmentés, l'index d'Arneth dévié vers la droite.

Myélogramme. — La moelle osseuse est généralement active ; il y a prédominance des cellules jeunes de la série érythroblastique : hémocytoblastes, procérythroblastes, macroblastos.

Les macroblastos de NÆGELI (ou mégaérythroblastos de P. CHEVALLIER) sont les éléments médullaires caractéristiques de ces anémies par carence. Comme toutes les cellules jeunes, ils sont de taille relativement grande, quoiqu'en règle de taille moindre que les mégaloblastos : elle est de l'ordre de grandeur de 20 μ , mais il existe des macroblastos de différents volumes. Le noyau, très gros, occupe presque tout l'élément, et le protoplasme, relativement peu abondant, est très basophile. La structure nucléaire s'apprécie plus mal que celle des mégaloblastos au niveau de ces noyaux plus uniformément sombres, qui tendent vers la pycnose. Ce qui frappe surtout, c'est que ces jeunes cellules sont exceptionnellement en mitose, et que leur descendance, les érythroblastos mûrs, sont peu nombreux et tarés : pycnose prématurée du noyau, charge hémoglobinique faible. Ces signes traduisent une maturation globulaire anormalement rapide, aboutissant au passage dans le sang de macrocytes encore basophiles.

Tels sont du moins les caractères par lesquels les classiques cherchent à différencier le macroblaste du mégaloblaste, les anémies carentielles hyperchromes de l'anémie de Biermer. Or, il existe des *anémies carentielles avec mégaloblastos*. Si l'on compulse la littérature de ces cas, on s'aperçoit que les mêmes carences peuvent donner une anémie macronormoblastique, ou une anémie mégaloblastique, celle-ci toujours plus

grave. Après un début normoblastique, l'anémie s'accroît progressivement et la moelle devient mégaloblastique. Cette *évolution diphasique* est un trait remarquable de ces anémies ; elle explique bien les divergences fondamentales qui existent dans les interprétations des hématologistes. Dans certains cas (Sprue), la deuxième phase est rapidement atteinte, l'affection est alors grave, et connue en général sous l'aspect mégaloblastique. Par contre, dans d'autres cas (pellagre) elle est très longue à s'installer ; l'anémie, peu intense, est connue surtout sous l'aspect macro-normoblastique. Parfois on observe la moelle osseuse au cours même de la transformation, alors qu'elle contient des normoblastes et des mégaloblastes, et on parle d'anémie dimorphe (TROWELL 1943).

Enfin, dans certains cas de sprue et d'anémie tropicale, cités par L. WILLS, les tibias contiennent une moelle aplasique d'aspect gélatineux. Est-ce le fait de carences prolongées, l'aplasie trahissant l'épuisement médullaire, ou d'une sensibilité particulière de la moelle de certains individus ? Le diagnostic ne peut donc pas se fonder sur l'aspect hématologique.

Quant au diagnostic clinique, facile dans quelques formes typiques que réalisent volontiers les conditions de vie tropicale, il est en général beaucoup moins aisé. Il s'oriente d'après les signes associés au syndrome anémique.

Lorsque dominent les signes cutanés, on fait le diagnostic de pellagre. Lorsqu'il y a de la stéatorrhée, on ne peut manquer d'évoquer le diagnostic de sprue.

Mais la complexité des carences est d'ordinaire si grande qu'il est alors vain d'essayer de faire rentrer telle forme clinique d'anémie carencielle dans tel ou tel « tiroir ». Il s'agit là d'une question de définition, variant un peu avec chaque auteur et sans grande importance pratique, car ce sont en fait des syndromes très voisins, formes cliniques d'une déficience en protéines et en facteurs vitaminique B.

Dans nos contrées, on voit de temps en temps des formes d'anémie macrocytaire au cours de syndromes de dénutrition non caractérisés. Ce sont ces cas d'anémie macrocytaire isolée, sans signe d'accompagnement, qu'il importe de différencier de l'anémie de Biermer qu'ils peuvent simuler de très près.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL LES ANEMIES MACROCYTAIRES DE NUTRITION ET DE L'ANEMIE DE BIERMER

Le tableau clinique de ces anémies carentielles est souvent celui d'une anémie pernicieuse progressive, et les stigmates hématologiques en sont assez voisins de ceux de l'anémie de Biermer (WILTER, SPIES, KOCH, CALDWELL, MODRE, BERCY, DOAN).

Cependant, il est possible de faire le diagnostic différentiel de ces affections, en se basant sur des données cliniques, hématologiques et biologiques.

B - Données cliniques.

a) *L'amaigrissement*, qui peut être considérable au cours des anémies par carence, s'oppose à la conservation de la corpulence, classique chez le biermerien.

b) *La coexistence de certains symptômes* : troubles trophiques divers, ostéopathie, œdèmes, qui peuvent être ramenée est en faveur du diagnostic d'anémie par carence. Selon

c) *L'absence de subictère* est inhabituelle dans l'anémie de Biermer.

d) *L'absence de troubles nerveux à type de sclérose combinée* est en faveur du diagnostic d'anémie par carence. Selon GILBERT DREYFUS, le syndrome neuro-anémique n'a jamais été décelé dans l'anémie macrocytaire de nutrition. Cependant SPIES et ses collaborateurs n'en nient pas l'existence possible, et MARCHAL a rapporté une observation caractéristique de syndrome de LICHTHEIM au cours de telles anémies.

e) *Par contre l'absence de signes linguaux et buccaux* n'est pas un élément de discrimination, vu l'inconstance de ces signes et leur absence de spécificité.

Il en est de même des *troubles digestifs*. Quoique la diarrhée gastrogène diffère beaucoup de la stéatorrhée de la sprue, certaines anémies pernicieuses à forme diarrhéique peuvent prêter à confusion avec elle (TROUILLER et MÜLLER ; MONGES).

B - Données hématologiques.

a) *Tirées de l'examen du sang circulant* :

1° *la déglobulisation* peut être la même dans les deux affections et le nombre des G.R. tomber au voisinage de un mil-

lion et même parfois à un chiffre encore plus bas, comme dans l'observation que nous rapportons.

2° *la V.G.* est élevée dans les deux cas, mais ne dépasse pas fréquemment 1,5 dans l'anémie macrocytaire nutritionnelle, alors qu'elle atteint souvent 1,8 dans l'anémie de Biermer.

3° GENEVA, DALANDA, HERTH et MINOT tirent de l'étude du *degré d'anisocytose* les conclusions suivantes : au-dessous d'un taux de 2.500.000 GR., l'anémie de Biermer montre les plus grandes variations de diamètre et les courbes de PRICE-JONES les plus asymétriques.

4° Un caractère différentiel essentiel est que les grands G.R. de l'anémie macrocytaire sont toujours des éléments *polychromatophiles*, ce qu'ils ne sont jamais dans le Biermer.

b) *Tirées de l'étude du myélogramme.*

Si le myélogramme souligne la différence du Biermer et des anémies carentielles macro-normoblastiques, l'existence d'anémies carentielles mégaloblastiques vient singulièrement compliquer le problème diagnostique. Cependant « aucune autre affection que le Biermer ne fournit une réaction aussi intense des éléments immaturés de la série rouge, et par ce caractère même, l'anémie pernicieuse acquiert sa spécificité. »

C - Données biologiques.

a) *La bilirubine sérique* est constamment augmentée dans l'anémie pernicieuse vraie, ce qui provoque le teint subictérique des malades ; elle n'est en général pas augmentée dans les anémies par carence.

b) *L'étude la plus importante est celle du suc gastrique :*

1° *l'achlorhydrie* est constante dans la maladie de Biermer, et indispensable à son diagnostic. Au contraire, au cours des anémies par carence, l'acide chlorhydrique, parfois absent à une premier examen en période de poussée est en général présent à des examens répétés. Dans quelques cas cependant l'achlorhydrie a pu persister, même après la guérison de l'anémie (MARCHAL, MAMOU et ATTAL).

2° *La recherche du principe de CASTLE* est assez délicate. Le suc gastrique d'un biermérien, mélangé à du muscle de bœuf, n'a pas de pouvoir anti-pernicieux, contrairement au suc gastrique des anémies de nutrition. Et G. DREYFUS préconise le test de la réticulocytose provoquée par injection de 5 cc. du mélange à un rat blanc. Ce test, qui affirme la présence du facteur intrinsèque quand il est positif, et écarte du même coup radicalement le diagnostic de Biermer, est beaucoup plus sûr que le résultat du chimisme gastrique. Le test de SINGER est plus pratique, mais plus discutable : reste à

savoir si la substance agissante dans la « Ratten-Réticulocyten-Reaktion (R.R.R.) est bien le facteur de CASTLE. Moins bien éprouvée actuellement est la réaction de LASCH et TAYLOR, consistant à doser l'activité protéolytique du suc gastrique neutralisé, activité qui serait parallèle à la teneur en facteur intrinsèque.

c) *L'examen gastroscopique* est beaucoup moins important. Il montre dans les deux cas des images d'atrophie de la muqueuse gastrique, qui sont toutefois plus caractéristiques (atrophie en plaques nacrées) et surtout plus constantes dans l'anémie pernicieuse.

d) Quand à la *réduction du principe anti-anémique* mis en réserve dans le foie des biérmeriens, critère exigé par ASKEY, il est d'un intérêt plus théorique que pratique.

D - *L'enquête alimentaire :*

Si de vastes enquêtes partiquées chez les biermériens n'ont pas révélé d'erreurs diététiques particulières, de carences alimentaires spéciales, si la correction d'erreurs diététiques éventuelles ne guérit pas la maladie, par contre la distribution géographique particulière, le déficit de la ration en protéines animales, et en vitamine du groupe B, retrouvée à l'interrogatoire des malades sont particulières aux anémies par carence.

E - *L'épreuve thérapeutique :*

Le traitement oppose encore les deux affections. Certes le foie cru et la levure de bière entière, à haute dose, fournissent des résultats comparables dans les deux affections (WINTROBE). En fait chacune possède son traitement spécifique. *L'emploi d'extraits hépatiques purifiés*, s'il améliore rapidement et totalement la maladie de Biermer, ne donne que des résultats partiels et très incconstants dans les anémies macrocytaires de carence, qui dans certains cas ne répondent pas au traitement parentéral, mais seulement au traitement péros. (WILSON, CASTLE). C'est même l'échec si inattendu de l'hépatothérapie chez ses malades qui fit suspecter à L. WILLS qu'elle n'était pas en présence d'anémie pernicieuse véritable. L'action favorable de l'hépatothérapie ne constitue-t-elle pas un des éléments fondamental qui entre dans la définition même de la maladie de Biermer ? De même *l'échec de la gastrothérapie* de CASTLE, par ailleurs efficace dans l'anémie pernicieuse est complet dans nos anémies par carence ; et pour cause ! ces malades n'ont que faire d'une préparation qui leur apporte un facteur intrinsèque dont ils ne manquent nullement. Dès 1939, BEN HAMOU, se plaçant d'un point de vue purement pratique, engage les praticiens à suspecter sérieusement le diagnostic de Biermer chez des malades présentant une anémie hyperchrome qui ne se répare pas sensiblement au bout d'une douzaine

de jours d'hépatite et gastrothérapie intensive, et à suspecter l'origine carentielle de tels troubles sanguins.

Par contre la *levure de bière*, à doses relativement minimes guérit rapidement les anémies par carence, et aux mêmes doses est inefficace dans le traitement de l'anémie perniciose. Cette deuxième notion thérapeutique oppose encore l'anémie de Biermer aux anémies macrocytaires nutritionnelles. L'explication de cette discordance a été imputée à la pauvreté de la levure de bière en acide folique libre, et à sa richesse au contraire en Bc conjugué (ac. pteroyl-héptaglutamique). Les biermériens manqueraient d'après certains auteurs de Bc conjugué.

Ces considérations, appuyées sur de remarquables travaux expérimentaux ont amené en 1946 BETHEL et ses collaborateurs à proposer une nouvelle épreuve thérapeutique : l'administration à des anémies par carence de *vitamine Bc conjuguée* provoque l'apparition d'un pic réticulocytaire suivi d'une amélioration de l'anémie ; par contre échec de l'administration de Bc conjuguée dans l'anémie de Biermer et succès obtenu en revanche si on administre au préalable de la Bc conjuguée.

Cependant, l'*acide folique* libéré, s'il procure une guérison totale des troubles sanguins de l'anémie de Biermer, et s'il améliore considérablement l'état général des carencés ne fait jamais redevenir le sang de ces derniers tout à fait normal, et la macrocytose subsiste, ne cédant qu'à l'administration de levure (DAVIDOHN, MORISSON, JOHNSTON et SUAREZ). Ce qui prouve une fois de plus la spécificité de la levurothérapie dans les anémies macrocytaires par carence.

F - *L'épreuve du temps*. — *L'évolution* des deux affections sous l'influence de la thérapeutique, est totalement différente. Si nous avons insisté sur les moyens dont nous disposons pour différencier l'anémie perniciose des anémies macrocytaires nutritionnelles, ce n'est point pour aboutir à un diagnostic d'intérêt purement théorique. L'importance pratique d'un tel diagnostic est capitale, car le pronostic des deux affections est tout différent.

Un biermérien est condamné à être soigné, toute sa vie durant, par des cures d'extraits hépatiques (ou de vitamine B 12) alternant avec des traitements d'entretien à l'acide folique. Le régime est impuissant à le guérir.

Au contraire, dans les carences, les troubles sanguins sont longtemps réversibles et une guérison totale, obtenue avant tout par la levure de bière, peut être maintenue par un régime convenable.

LES ANÉMIES PARA-BIERMERIENNES LEVURO-CURABLES ET LES ANÉMIES « REFRACTAIRES »

L'échec de l'hépatothérapie nous est apparu comme un trait assez caractéristique des anémies carentielles macrocytaires. Or, il existe des anémies hyperchromes présentant ce caractère d'hépatorésistance, et qui ressemblent alors étrangement à certaines anémies nutritionnelles.

Le Professeur OLMER et SARLES publiaient en août 1946, deux observations dont l'évolution sous l'influence de la thérapeutique est très intéressante. Il s'agissait de deux hommes âgés de 64 et 40 ans, hospitalisés au début de l'année précédente pour amaigrissement et asthénie considérable, glossite et diarrhée profuse. Les examens pratiqués montraient une anémie importante chez le premier (2.885.000 G.R.) intense chez le second (850.000 G.R.), nettement hyperchrome (V.G. 1, 2 et 1,5) avec mégaloblastose médullaire et non sanguine, absence précoce ou secondaire d'Hcl libre dans le liquide gastrique après histamine. Dans les antécédents, on relevait chez les deux malades un éthylysme ancien, une sous-alimentation prolongée, et chez l'un d'eux un syndrome anémique analogue, quoique sans signe fonctionnel de glossite en 1914. Ces cas, apparemment si proches de l'anémie pernicieuse, se sont montrés, l'un totalement hépatorésistant, l'autre très légèrement hépatocurable : une chute du taux de la mégaloblastose fut le seul résultat de la cure de foie, alors que l'état général périclitait de plus en plus. Devant l'échec de l'hépatothérapie, on essaie la levure de bière fraîche, à la dose de 2 à 3 c. à s. par jour. On constate dès lors une amélioration rapide des troubles sanguins et de l'état général, une augmentation de poids des malades, et la réapparition chez l'un d'eux des réflexes rotuliens. Cette levurothérapie est prolongée pendant plusieurs mois ; les deux premiers mois, chaque interruption du traitement entraîne une aggravation.

Certes WINTROBE a obtenu chez des biermériens avec de la levure une réponse identique à celle du foie absorbé per os, mais dans des cas où l'hépatothérapie se montrait active et où l'ingestion de levure ne procurait qu'une rémission toute passagère de l'anémie.

Or, un des sujets traités par le Professeur OLMER a pu être suivi jusqu'au mois de novembre 1947, date à laquelle la guérison s'était parfaitement maintenue.

Devait-on envisager, à cause de cette hépato-résistance, le diagnostic d'anémie achrestique ? Outre que cette entité nosologique ne soit pas admise par tous les auteurs (BERNARD, NOUFFLARD), l'anachlorhydrie des malades interdisait un tel diagnostic, bien que WILKINSON et ISRAEL aient signalé dans un de leur cas la disparition de l'acide chlorydrique au cours de l'hépato-thérapie, comme dans l'observation n° 1 d'OLMER.

Par contre ces observations qui ne se rapprochent de l'anémie de L. WILLS que par leur côté hépato-résistant et surtout levuro-curable, apparaissent superposables aux anémies réfractaires de BOMFORDS et DAVIDSON. Ces anémies mégalo-blastiques ont une étiologie imprécise, et DAVIDSON ne peut rattacher ses 25 cas à aucune cause certaine. Il ne note pas de carence alimentaire, mais soulève l'hypothèse d'une origine carentielle indirecte par perturbation de la flore intestinale comme l'avait fait L. WILLS pour la sprue.

Néanmoins, les deux observations d'OLMER concernent des sujets carencés de longue date.

Le caractère très net de curabilité par la levure de ces anémies, qui ne sont « réfractaires » qu'aux extraits de foie purifiés, pose le problème d'un grand intérêt pratique et théorique de la révision des anémies réfractaires.

Ainsi l'étude des anémies par carence incite-t-elle à admettre l'existence, à côté de la maladie de Biermer hépato-curable, d'un groupe d'anémies para-biermériennes levuro-curables d'origine nutritionnelle, et à débarrasser, suivant l'expression de P. CHEVALLIER cette entité nosologique si précise qu'est le Biermer des scories qui l'encombrent encore.

ETUDE THERAPEUTIQUE DES ANEMIES PAR CARENCE

Les données que nous venons d'accumuler nous permettent de mieux comprendre la conduite à tenir en présence de telles anémies. La caractéristique thérapeutique des anémies par carence, c'est leur tendance à une guérison rapide, définitive souvent, si l'on fournit à l'organisme ce qui lui manque.

C'est pourquoi l'évolution et le traitement de ces anémies gravitent autour d'un *régime* suffisant et équilibré, élément essentiel, fondamental de la thérapeutique, et pierre de touche du diagnostic.

Les autres moyens thérapeutiques ne sont pas négligeables, loin de là : ils seront d'utiles adjuvants au régime dans tous les cas, et seront souvent nécessaires au départ pour donner un coup de fouet à l'érythropoïèse. Ces moyens sont nombreux et variés, depuis les substances minimales (métaux, acides aminés, vitamines) jusqu'aux produits plus complexes que constituent la levure et le foie.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles doivent tenir compte :

- du tableau clinique
- du tableau sanguin
- de la modalité de la carence.

A - *Une première orientation thérapeutique, approximative, est donnée par les symptômes associés à l'anémie.*

Ainsi des troubles cutanés faisant penser à une anémie pellagreuse indiquent la prescription d'amide nicotinique. Mais la guérison des troubles méta-anémiques est loin de s'accompagner toujours d'une amélioration parallèle des troubles sanguins. Une confirmation de ce fait est fournie par la récente observation de GIRAUD, de Montpellier, où l'acide folique dût être associé à la vitamine PP. pour guérir l'anémie résiduelle d'une pellagre.

B - *Des indications beaucoup plus précises sont fournies par l'examen sanguin.*

A chaque type d'anémie convient un médicament spécial, ou tout au moins une catégorie spéciale de médicaments dont l'un d'eux surclasse les autres.

a) *les anémies hypochromes.*

1° à *sidérémie basse* :

Dûes à une carence en fer, ces anémies seront guéries par le *fer*. On a le choix entre deux modes d'administration :

— par os : 6 à 8 gr. d'oxyde hydrate de fer par jour ne sont qu'une quantité moyenne. On monte couramment à 10 gr. et plus, dans le but, selon MEULENGRACHT de « forcer les barrages ». Les produits employés sont multiples, mais la préférence de la majorité des auteurs va aux sels ferreux, directement assimilables. Dans le même esprit on préconise parfois, à titre de médication adjuvante, l'emploi de limonade chlorhydrique. Mais cette thérapeutique per os a l'inconvénient d'entraîner la perte d'une importante quantité de produit ingéré ;

— parentéral : on a préconisé successivement l'ascorbinate de fer (HEILMEYER et LUDWIG), puis le lactobionate de fer associé au gluconate de chaux, le calcium ayant pour effet de freiner les phénomènes de choc que provoquent fréquemment ce mode d'introduction du fer dans l'organisme (ANDRÉ). Le manganèse, le vanadium, et surtout le cuivre ont été vantés. Ils ne sont recommandables qu'à très faibles doses, et comme adjuvant du fer (LESNE et BRIKAS).

2° à *sidérémie élevée* :

Elles sont dûes à une carence protéique qui inhibe la formation de l'hémoglobine. Le fer n'améliore pas ces malades, et l'équation : anémie hypochrome = fer est à reviser par conséquent.

Si l'hépatothérapie, les transfusions, le plasma intra-veineux préconisé par les Américains améliorent sensiblement l'état général et beaucoup plus lentement l'hémogramme, la *méthionine* paraît avoir une action élective sur ce genre d'anémie (GASDOS, LAYANI, ASCHKENAZY, RAMBERT).

Deux modes d'administration :

— per os, le plus couramment utilisé. Cet acide aminé est donné à raison de 2 gr. par jour, pendant 15 jours, cure à répéter après 10 jours d'interruption ;

— parentéral (préconisé par MATET et ses collaborateurs). La faible solubilité de la méthionine (2 %), l'alcalinité élevée de son sel de Na ne permettent pas son administration par voie parentérale aux doses thérapeutiques indiquées. C'est pourquoi on utilise son dérivé acétylé, 10 fois plus soluble et possédant la même action.

La méthionine agit bien davantage sur l'hémoglobine que sur les érythrocytes (LAYANI).

b) *Les anémies hyperchromes* :

1° avec *normoblastose médullaire*.

Leur agent thérapeutique spécifique est la levure de bière. Beaucoup de ces anémies réagissent d'ailleurs au foie ; mais chez les plus typiques le foie est peu actif, alors que la phyto-

thérapie se montre parfaite. D'où le nom d'anémie macrocytaire levuro-curable dont on désigne volontiers l'anémie la mieux connue de cette classe.

La levure de bière semble la meilleure. Elle est beaucoup plus active fraîche que sèche. L. WILLS recommande une préparation de levure antolysée, enrichie en principe antimacrocytaire, appelée MARMIT. Le commerce en prépare des ampoules concentrées où les éléments sont en partie intacts, en partie lysés. Plus simplement, BEN HAMOU recommande une cuiller à soupe, deux fois par jour, d'une bonne levure fraîche.

La guérison est obtenue rapide et complète : dès la deuxième semaine, la crise réticulocytaire survient et l'anémie guérit en un mois ou deux.

L'activité remarquable de la levure de bière devait conduire à l'emploi des vitamines B, dont elle est si riche.

La vitamine B1. — Quelques observations font état d'amélioration sensible par la vitamine B1 synthétique. PAUL CHEVALLIER qualifie son action de merveilleuse, à condition de l'employer à dose énorme. Il a fait injecter dans la veine jusqu'à 1 gr. par jour pendant des semaines ; au bout d'une quinzaine de jours, le nombre des G.R. redevint normal ; mais l'auteur ignore si ce succès doit être attribué à la seule vitamine B1 ou si le produit utilisé ne contenait pas en très petite quantité quelqu'autre corps du groupe des vitamines B (ce qui est vraisemblable). A faible dose, elle ne mérite pas de retenir l'attention.

La vitamine B2 que L. W. crut un moment identifier avec le principe antimacrocytaire, les vitamines B6 et PP. améliorent surtout l'état général des anémiques, mais modifient peu leur hémogramme (Hov. L. WILLS et EVANS).

2° avec mégaloblastose médullaire :

Ici la viciation de l'érythropoïèse est plus accusée, puisqu'elle aboutit à la formation de cellules d'une lignée anormale.

La levure peut encore guérir ces anémies. L. WILLS, CLUTTERBUCK et B. EVANS ont établi en 1937 que la levure contient non seulement le facteur antimacrocytaire, mais également un principe antipernicieux identique au principe d'origine hépatique.

WINTROBE confirme l'activité antipernicieuse de la levure de bière ; par la méthode de la double reticulocytose, il montre de façon certaine que dans bien des cas la levure est supérieure au foie et surtout qu'elle agit dans des cas d'hépatorésistance manifeste ressemblant beaucoup à l'anémie achrestitique de WILKINSON et ISRAEL. Les deux observations du Professeur OLMER et de SARLES constituent une preuve supplémentaire de l'activité remarquable de la levurothérapie dans ces formes pseudo-pernicieuses.

D'autres produits, à activité anti-pernicieuse intense peuvent être mis en parallèle avec la levure ; sous leur influence, l'état général des malades se transforme rapidement, et on constate une disparition rapide de la mégaloblastose médullaire ; mais si l'anémie perd son caractère pernicieux, la macrocytose persiste, ne s'atténuant qu'à la longue, sous l'effet de l'amélioration de troubles digestifs éventuels et d'une alimentation variée.

Les extraits de foie très purifiés fournissent des résultats de ce type, très incomplets au point de vue sanguin, alors que les extraits hépatiques moins purifiés ont une action assez comparable à celle de la levure.

L'acide folique. — Depuis les observations princeps de SPIES et de ses collaborateurs en 1945, rapportant les effets de l'acide folique dans les anémies nutritionnelles de diverses origines, de nombreuses références sont venues s'ajouter, qui démontrent toutes, l'activité remarquable de ce produit.

L'acide folique peut être administré par voie buccale et par voie parentérale. La première, très active, est la plus couramment utilisée. 10 mgr. est la dose journalière indispensable pour obtenir une crise réticulocytaire, encore qu'il soit plus prudent d'en administrer une dose de 20 mgr. (SPIES). Une nette réponse réticulocytaire (de 6 à 15 %) s'observe du sixième au dixième jour, suivie d'une rapide amélioration hématologique, avec persistance cependant d'un certain degré de macrocytose.

La vitamine B 12. — Les rapports de SPIES, SUAREZ ; de SPIES, LOPEZ, MILANES et CULVER concernant des sprues tropicales mettent en évidence une action anti-anémique de même ordre, extrêmement rapide, obtenue avec des doses incroyablement faibles, de l'ordre de 5 à 10 microgrammes. La crise réticulocytaire s'ébauche dès le troisième ou quatrième jour du traitement, mais c'est vers la fin de la première semaine que devient sensible l'élévation du taux des érythrocytes. Le myélogramme se modifie rapidement : après une prolifération mégaloblastique passagère, suivie d'une augmentation du taux des érythroblastes, devant laquelle la réaction mégaloblastique s'efface progressivement. Y a-t-il une macrocytose résiduelle ici encore ? Nous l'ignorons.

C - Il est indispensable dans la conduite du traitement de tenir compte de la modalité suivant laquelle s'exerce la carence.

Les anémies par carence alimentaire. — Leur traitement est centré sur un régime suffisant, accessoirement lacté, essentiellement carné. Provoquée par la privation de viande, l'anémie guérit avec la restitution de cet aliment, et rechute lorsqu'il manque à nouveau. C'est la restitution de l'équilibre de la ration qu'il faut obtenir. La suralimentation, surtout carnée,

mais équilibrée, doit être progressive et prolongée.

Les anémies d'origine digestive et nutritionnelles.

L'intrication des divers facteurs étiopathogéniques de carence y est grande, et entraîne des indications thérapeutiques diverses et multiples.

Nous n'insisterons que sur certains faits :

La déficience du régime plus souvent relative qu'absolue en certaines vitamines peut entraîner l'apparition d'entéro-carences secondaires qui multiplient les carences réelles et justifient la prescription de vitamine PP. (BERTOYE, CROIZAT, REVOL) de vitamine C (BOUSSER et ROBINEAUX).

La description d'un régime riche en protides et en vitamines est plus que jamais nécessaire. Le fait était connu de longue date aux Indes, où on traitait empiriquement les anémies « tropicales » et la sprue par la cure lactée de Sir Patrick MANSON, la cure carnée de CANTLEE (jus de viande, puis viande râpée), la cure lacto-carnée de SALISBORY.

Les travaux récents sur les mécanismes de protection hépatique lui ont conféré un renouveau d'actualité. BRAIER obtient de bons résultats dans l'anémie des cirrhotiques avec un régime qui répond à la conception étiologique et pathogénique que l'on a de cette anémie (régime de Patek). HIMSWORTH et GLYNN utilisent avec succès dans le même but des régimes à base de levures.

CONDITIONS D'EMPLOI

Souvent les médicaments devront être associés, car on a rarement affaire à des cas bien schématisés. Les extraits hépatiques doivent parfois être associés à la levurothérapie, quand une carence relative en facteur antipernicieux joue le rôle de facteur limitant d'utilisation vis-à-vis du facteur antimacrocytaire. Inversement la levurothérapie intervient avec profit pour hâter la guérison d'une anémie incomplètement guérie par les extraits de foie, l'acide folique. Les extraits hépatiques augmentent le rendement du régime hyperprotéique et de la méthionine.

« L'hémopoïèse, bien souvent, n'est pas inhibée par l'absence du seul facteur dont la carence impose son allure anatomique à l'anémie. Toute anémie d'allure sévère ou rebelle doit faire soupçonner à priori que plusieurs facteurs sont simultanément déficients et faire instituer sans attendre un traitement complet qui apporte à l'organisme l'ensemble des éléments nécessaires à l'hémopoïèse et évite d'inutiles paliers thérapeutiques ». (DREYFUS - OLMER.)

C'est d'ailleurs ce qui conditionne la supériorité des complexes apportant à l'organisme tous les éléments nécessaires à l'hémopoïèse, tels que le foie entier, les levures, l'opothérapie sanguine au besoin.

TRANSFUSIONS

Lorsque la réparation de l'anémie s'avère insuffisante ou traînante, et d'emblée, lorsque la déglobulisation est intense, il faut recourir à la transfusion de sang total (250 cc.) qui donne un coup de fouet à l'érythropoïèse, et qui permet d'attendre l'effet des autres thérapeutiques.

Dans tous les cas, la réparation de la dystrophie médullaire qui conditionne l'anémie demande une action thérapeutique prolongée.

CONCLUSIONS

Les carences, quel que soit le niveau auquel elles s'exercent (ration, absorption, nutrition), sont souvent facteurs de troubles hématologiques importants. Leur prolongation amène à peu près toujours des troubles qui peuvent demeurer inapparents, sauf intervention d'un facteur de révélation accidentel, qu'il ne faut pas prendre pour la cause réelle de l'anémie.

En fin de compte, la dystrophie est provoquée par l'absence au niveau de la moelle osseuse d'un ou plus souvent, de plusieurs éléments, ce qui est habituellement le fait de toute carence prolongée. Ces éléments ne peuvent se remplacer les uns les autres.

Ceci explique :

1° La nécessité d'un traitement rigoureusement spécifique. L'anémie, et le trouble médullaire qui la conditionne, longtemps réversible, ne guérissent que par la restitution de l'élément qui faisait défaut à l'accomplissement d'une érythropoïèse normale.

2° Certains échecs, tout au moins partiels des produits très purifiés : extraits hépatiques, acide folique, etc...

3° La nécessité fréquente en pratique des associations thérapeutiques.

Une des plus intéressantes à cet égard est celle réalisée par la levure de bière qui riche en acides aminés et en différentes fractions du groupe vitaminique B, semble renfermer la totalité des principes hémopoïétiques. Il y a un intérêt pratique considérable dans les anémies par carence à essayer l'action de la levurothérapie. Rappelons en particulier qu'il faut suspecter systématiquement l'origine carentielle possible des anémies « pernicieuses » hépato-résistantes, des anémies dites « réfractaires » et les soumettre à l'épreuve thérapeutique de la levure.

Une observation inédite d'anémies graves par polycarence, chez une éthylique qui a rapidement guéri par la levurothérapie, illustre ces faits.

LU ET APPROUVÉ,
Le Président de Thèse :
JEAN OLMER.

VU ET APPROUVÉ,
Le Doyen :
P^r CORNIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER N°
Aix, le
Le Recteur :
BLACHE

BIBLIOGRAPHIE

- ABDALLA (A.). — L'avitaminose B1 dans l'anémie due à l'ankylostome. (*J. Royan Egyptian*, août 1944.)
- AHMED (N.). — Anémie macrocytique. Un facteur hématopoïétique inconnu (l'acide nicotinique ?) contenu dans le foie cru et la levure. (*Indian M. Gaz.*, septembre 1944.)
- ALESSANDRI (R.-H.). — L'anémie au cours des cirrhoses. (*Rev. Med. de Chile*, 69.291, 1943.)
- ANDRÉ (R.). — A propos de deux cas d'anémie hypochromo. (*Rev. d'Hémo*, Paris, p. 434, an. 1946.)
— Anémie mégaloblastique de la grossesse. Remarques thérapeutiques et pathogéniques. (*Le Sang*, p. 460, 1949.)
- ANDERSON (A.) et STRANDELL (B.). — Cirrhose hépatique et anémie (108 cas). (*Nordisk Medicin.*, 3, 1939.)
- ASCHENAZY (A.). — Etude sur l'anémie expérimentale par inanition protéique chez le rat. (*Le Sang*, 1946.)
— Etude sur la réparation de l'anémie protéoprive. Action de différents taux de caséine, du facteur hépatique antipernicieux et de l'acide folique. (*Presse Médicale*, 18 octobre 1947. - Société Française d'Hémo, 19 juin 1947.)
— Action de la thiamine sur l'hématopoïèse normale et sur les anémies protéoprive et sulfamidique du rat. (Soc. de Biol., 9 novembre 1946. - *Presse Méd.*, p. 788, 1946.)
- ASHFORD (B.-W.). — Cas d'anémie hypoplastique à type pernicieux au cours de la Sprue. (Porto-Rico. *J. Pub. Health et Trop. Med.*, 7 sept. 1922.)
- BARKER (W.-H.) et HUMMEL (L.-E.). — Anémie macrocytique associée à des fistules et sténoses intestinales. (*Bull. Johns. Hopk. Hosp.*, 46, 215, 1939.)
- BASTAGLI (D.). — Anémies carencielles. Modifications du myélogramme et de la sécrétion gastrique après administration du complexe B. (*Clinica Bologna*, 10, p. 217-233, 1945-1946.)
- BAUMGARTNER et SMITH. — Anémie pernicieuse et Sprue tropicale. (*Arch. of. Int. Med.*, 15 août 1927.)
- BENHAMOU (Ed.). — Les anémies des cirrhotiques. (*Le Foie*, juin 1937.)
— Les anémies macrocytaires non biernériennes. (*Le Sud Médical et Chirurgical*, janvier 1939.)
— Le traitement des anémies macrocytiques non biernériennes. (*Presse Méd.*, 1939, p. 755.)
- BENHAMOU et NOUCHY. — A propos de deux cas d'anémie tropicale macrocytique. (*Le Sang*, 1938, p. 118-123.)
— Rapport sur les anémies tropicales. (Congrès de pathologie géographique de Stockholm, 5 août 1937. Se référer à ce rapport pour toute la bibliographie concernant les anémies tropicales antérieure à 1937.)
- BÉRANEK (Z.). — Les anémies macrocytaires par malnutrition. (*Casopis. Lek. Cesk*, 1947, 86, N° 40.)

- BERMAN (L.), JACOBSON (S.-D.) et VON DER HEIDE (E.-C.). — Montrent que l'acide folique, s'il est efficace dans les anémies mégalo-blastiques (Sprue - Biermer) n'a, par contre, pas d'action dans les anémies macrocytaires avec moelle osseuse normoblastique. (*Am. Journ. Clin. Path.*, 16, 550, 1946.)
- BERTRAND-FONTAINE (M^{me}), FAUVERT, CACHERA, M^{lle} NOUFFLARD. — Un cas de Sprue non tropicale. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 11 juillet 1947.)
- BIANCO (A.) et JOLIFFE (N.). — L'anémie des alcooliques ; observations sur le rôle de l'atteinte hépatique, de l'achlorhydrie, des troubles de la nutrition et de l'alcool lui-même dans sa production. (*Am. J. of Med. Sciences*, t. 196, p. 414, sept. 1938.) (Stat. de 184 cas.)
- BINET (L.) et CROSNIER (R.). — Hypoalimentation et hyporésistance à l'alcool et au tabac. (*Progrès Médical*, 10, 24 sept. 1945.)
- BOBSCHEITS-ROBBINS (F.-S.) et WHIPPLE (G.-H.). — L'influence de l'infection et de l'intoxication sur la régénération de l'hémoglobine dans l'anémie expérimentale. (In *Le Sang*, 1937.)
- BOGGILD (D.) et OHLSEN (A.) et PÉTRI (S.). — Syndrome pellagreux chez des animaux atteints d'anémie gastro-duodénogène. Rapport sur une propriété du suc gastrique ayant de l'importance pour l'utilisation du groupe des vitamines B2. (*Hospitalstid*, 1936, 79-261.)
- BOMFORDS (R.-R.) et RHOADS (C.-P.). — Anémie réfractaire. (*Quart. J. Med.*, 10, 175, 281, 1941.)
- BOTTA et RUGGIERO. — Anémie pluricarentielle traitée par l'acide folique.
- BOUSSER et ROBINEAUX. — Une observation de Sprue Nostras. Action de l'acide folique et des extraits hépatiques dans la Sprue. (*Le Sang*, 1949, page 472.)
- Contribution à l'étude de la Sprue (anémie hyperchrome mégalo-cytaire et mégalo-blastique chez des carencés en vitamines A, C, B, PP). (*Semaine des Hôpit. de Paris*, 26 juin 1949.)
- BRAYER (L.). — L'anémie macrocytaire de la cirrhose hépatique. Pathogénie et thérapeutique. (*Rev. d'Hémo.*, Paris, 1948, 3/3, p. 293.)
- BROCK. — Sténoses intestinales et anémie mégalo-cytique. (*Lancet*, 1, 72, 1939.)
- BROWN (C.-B.). — Le métabolisme de l'acide nucléique considéré en fonction de l'hémopoïèse. (Congrès d'Hémo. de Boston, 1948.)
- BRUGSCH (H.). — Anémies hyperchromes dans les maladies chroniques du pancréas. (*Deutsche Arch. Klin. Méd.*, 1932, 173-199, p. 205.)
- BUTT (H.-R.) et WATKINS (C.-H.). — L'anémie macrocytaire associée à des lésions intestinales (11 observations). (*Annales of Intern. Medicine*, août 1936, p. 222.)
- CAMPBELL (C.-J.), BROWN (R.-A.), EMMET (A.-D.). — L'anémie macrocytaire expérimentale du poulet carencé en vit. Bc. (*J. Biol. Chem.*, 1944, 152-485.)
- CAROLI. — Syndrome entéro-anémique. Sprue nostras. (*Paris-Médical*, 1^{er} avril 1937.)
- CARTWRIGHT (G.-E.), TATTING (B.). — Production expérimentale de l'anémie macrocytique nutritionnelle chez le singe. (*Blood. Balt*, avril 1949, N° 4.)
- CASTELLANI. — Sprue et anémie pernicieuse. (*Journ. Trop. Méd. Hyg.*, 15 novembre 1937.)
- CASTLE. — Sur le facteur B12 des protéines animales. (Congrès d'Hémo. de Boston, 1948.)

- CASTROVILLI (G.) et GINOULHIAC (R.). — L'acide folique dans la thérapeutique de la Sprue tropicale. Discussion des rapports entre stéatorrhée, anémie macrocytaire et carences vitaminiques. (*Minerva Medica*, p. 634-640, 1^{er} décembre 1948.)
- CAZAL. — Les mégaloblastoses non biernériennes. (*Rev. d'Hémo.*, 1949, I, N° 4.)
- CAZAL (P.) et MALEKI (A.). — Sprue tropicale avec anémie biernérienne. (*Sem. Hôp. Paris*, 28 septembre 1947.)
- CASTLE (W.-B.), HEATH (C.-W.), STRAUSS (M.-D.). — Rapports des troubles digestifs et de l'anémie. (*Journ. of A.M.A.*, 25 sept. 1931, p. 904.)
- CHEVALLIER (P.). — L'anémie. (1946. Exp. Sc. Française.)
- COOKE (R.-T.). — Anémie mégalocytaire des jeunes végétariens. (*Brit. Med. J.*, 22 avril 1944.)
- Congrès d'Hématologie de Boston, 1948.
- CONNERY (J.-E.), GOODWATER (L.-J.). — Anémie pernicieuse et carences ; observations sur l'effet de l'administration d'une substance riche en complexe B. (*New England Med. J.*, 1933.)
- COLOMBO (P.). — Anémies pernicieuses. Etiologie et pathogénie : le facteur alimentaire. (*Giorn. di Clin. Méd.*, 1946.)
- CROIZAT, REVOL et BERTOYE. — Thérapeutique de l'anémie de Biermer par la vitamine PP dans un cas peu différent cliniquement de la pellagre. (*Lyon-Médical*, 1944, 171.)
- CROSNIER (R.-J.). — Le syndrome anémique, in « Les syndromes carentiels et les médications des restrictions ». (*Revue du Corps de Santé Milit.*, 1946, N° 4.)
- DAFT (S.-F.), BOSCHEIT-ROBBINS et WHIPPLE. — La régénération de l'hémoglobine et le catabolisme des protéines. (*J. of Biol. Chem.*, 1933.)
- DAKIN (H.-D.), UNGLEX (C.-C.) et WEST R.). — (*J. Biol. Chem.*, 115-771, 1936.)
- DALAND (G.-A.), HEATH (C.-W.). — Différenciation de l'anémie pernicieuse et de certaines autres anémies macrocytiques. (*Blood*, janvier 1946, pages 67-73).
- DAVIDSON (L.-S.-P.). — Anémie mégaloblastique réfractaire. (*Blood* 1948, page 107).
- Produits d'antolyse de la levure dans le traitement de l'anémie. (*Brit. Med J.*, 1933, I, p. 685).
- Vitamine B dans l'anémie. (*Lancet*, 1931, t. 2, p. 1399.)
- DAVIDSON et LEICHT. — Anémies d'origine nutritive. (*Nutrit. Abstracts*, III, 4 avril 1934.)
- DAVIDSON et FULLERTON (H.-W.). — Rapports de l'alimentation et de l'anémie. (*Brit. Med. J.*, 1933, I, p. 685-690.)
- L'anémie par déficience de fer dans l'alimentation. Influence de l'âge et du sexe dans la production de l'anémie. (*Brit. Med. J.*, 1935, II, p. 195.)
- DAVIDSON. — Résultats du traitement des anémies macrocytiques nutritionnelles par l'acide folique. Persistance de la macrocytose. (*Brit. Med. J.*, 1947, I, p. 587.)
- DAVIES. — L'anémie achlorhydrique simple. (*Lancet*, 1931, t. II, p. 385.)
- DAY (P.-L.), MIMMS (U.), TOTTER (J.-R.). — Anémie macrocytique expérimentale du poulet par régime carencé en vitamine Bc conjuguée. (*J. Biol. Chem.*, 1945, 161-45.)
- DREYFUS (C.). — Contribution à la physiologie et à la pathologie des G.R (*Le Sang*, 1940, p. 209.)
- DREYFUS et OLMER (J.). — Les anémies hépato et levuro-curables. (*Marseille-Médical*, 15 octobre 1941.)

- DUBOIS. — Trois cas d'anémie hyperchroniques graves non biernériennes chez l'adulte. (*Le Sang*, 1934, p. 422.)
- DUBOIS. — Clinique et physiopathogénie des maladies coeliaques. (Paris, 1939.)
- DU CHALARD. — Contribution à l'étude de la pathogénie de la Sprue et de ses rapports avec l'anémie pernicieuse. (Thèse de Paris, 1938.)
- FABER (K.). — Gastrite et anémie. (3 bl. in *Méd.*, 1932, p. 1016.)
- FAIRLEY et BROMFIELD. — Anémie nutritionnelle macrocytique en Macédoine. (*Trans. of the Royal Soc. of Trop Med. and Hyg.*, N° 2, 25 août 1938.)
- FAIRLEY (N.-H.) et KILNER (T.-P.). — Fistules gastro-jéjunocoliques et anémie mégalocytaire simulant la Sprue. (*Lancet*, 1931, p. 1335.)
- FLESSINGER (N.), TIFFENEAU (R.) et TREMOLLIÈRES (J.). — Anémie érythroplasmatique de carence. (*Bull. et Mém. de la S. M. des H. de Paris*, 22 janvier 1942.)
- FONTES et THIVOLLE (L.). — Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hématopoïèse et sur la pathogénie des anémies. (*Le Sang*, 1930.)
- Action anémiant de la carence en tryptophane et histidine. (C.R. Soc. Biol., 1931.)
- GAIDOS (A.). — Rôle de certains facteurs vitaminiques du groupe B dans l'hématopoïèse. (Soc. Franc. d'Hermato. Séance du 21 mars 1946.)
- La Méthionine dans le traitement des anémies. (*Rev. d'Hémato*, 1946, page 117.)
- GARRETON SILVA (A.). — L'anémie des cirrhotiques. (*Rev. Med. de Chile*, 68, 521, 1946.)
- GIRAUD (M.-G.), CAZAL (P.), BOYER (F.). — Une observation d'anémie pellagreuse. Dissociation des effets du traitement par l'amide nicotinique et par l'acide folique. (*Presse Méd. et Sang*, 1949.)
- GIRARD (J.), LOUYOT (P.) et VERAÏ (M.). — Effet des carences alimentaires sur certains éléments du sang. (*A. de Méd.*, 27 janvier 1942.)
- GLATZEL (H.). — L'anémie hyperchrome au cours des maladies de l'intestin. (*Münch. Med. Woch.*, 1929, II, p. 1760.)
- GONDARD (L.). — Les anémies d'origine nutritive. (*Montpellier-Médical*, 15 décembre 1934, p. 371.)
- GOODALL (H.-I.) et COLL. — L'acide folique dans l'anémie nutritionnelle. (*Lancet*, 1948, p. 254.)
- GREENSPOON (E.-A.). — La nature du principe gastrique antipernicieux. (*A. J. O. M. A.*, t. 106, 26 janvier 1936, p. 266.)
- GREEN et SNAPPER (d'Amsterdam). — Défectuosité de l'alimentation à l'origine de l'anémie macrocytaire. (*The American J. of the Med. Sciences*, t. 193, N° 5, p. 633.)
- GUILLAUME (A.-C.). — Physiopathologie des anémies digestives non hémorragiques (et en particulier des anémies achyliques). (*Rev. Générale in Gaz. des Hôpitaux*, N° 93, 21 novembre 1936, p. 1595 ; N° 95, 28 novembre 1936, p. 1647.)
- HAHN (P.) et WHIPPLE (G.-H.). — Production de l'hémoglobine dans l'anémie, limitée par un apport restreint de protéines. Influence de l'apport de fer, d'un supplément de protéines et du jeûne. (*The Journal of Exper. Médecine*, février 1939.)
- Le métabolisme du fer. Son absorption, sa mise en réserve et son utilisation dans l'anémie expérimentale. (*A. J. of Med. Sciences*, t. 192, janvier 1936, p. 24.)
- HANEL (U.). — Anémie pernicieuse par carence alimentaire. (*Schweizerische Med. Wochenschrift* (Bâle), p. 1101-1104, 1948.)

- HANSEN et STAA. — La Sprue nostras. (Leipzig, 1936.)
- HAENDEL et MALLET. — Anémie par fistule biliaire. (*Le Sang*, 1930, p. 99.)
- HOLMES et STARR. — Troubles de la nutrition chez l'adulte ressemblant à la maladie cœliaque et à la Sprue ; anémie hyperchrome avec amaigrissement, tétanie, diarrhée chronique et mauvaise absorption des graisses. (*J.A.M.A.*, 23 mars 1929.)
- HOTZ et ROHR. — La Sprue nostras. Erg. (*In Med.*, 54, 174, 1938.)
- HUNTER. — Modifications hématologiques de la Sprue et de l'anémie pernicieuse. (*The Lancet*, 1925, p. 255.)
- ISRAEL et WILKINSON. — Anémie achrestique. (*Brit. Med. J.*, 1935, p. 139.)
- JOHNSTON SUAREZ. — L'acide folique dans les anémies nutritionnelles. (*Am. Int. Med.*, 1947, 643.)
- JUSTIN-BESANÇON (L.), PERGOLA (F.). — Cas parisiens d'avitaminose nicotinique. Une observation d'anémie pellagreuse alcoolique. (*B. et M. de la Soc. Méd. des H. de Paris*, 1941, p. 681.)
- KEELE (K.-D.) et BOUND (J.-P.). — Sprue aux Indes. Etude de 600 cas. (*Brit. M. J.*, 1, 77-81, 1946.)
- KEMP. — Foie et acide folique dans le traitement de l'anémie macrocytaire nutritionnelle. Une comparaison des résultats. (*Lancet* 1947, 253.)
- KERN (R.-A.). — Le régime comme facteur étiologique de l'anémie (*Annals of Int. Medicine*, déc. 1931, p. 729.)
- LALLEMAND. — Les anémies graves de la grossesse. (Thèse Marseille, 1948.)
- LAMBLING, CONTE, ASCHKENAZY et PARIS. — Anémie érythroblastique au cours d'une pancréatite chronique avec atrophie splénique. Rôle éventuel des carences alimentaires d'origine digestive dans la genèse de certaines anémies érythroblastiques, aplastiques en apparence primitive. (C.R. à la S. M. des Hôp. de Paris. Séance du 6 mai 1949.)
- LAMY-LAMOTTE et LAMOTTE-BARILLON. — La dénutrition. (Paris, 1948.)
- LAROCHE (G.), BOMPART et TREMOLLIÈRES. — Anémie de carence. Observation. (*B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*.)
- LASSEN et KRIEGER-LASSEN (H.). — Essai de traitement de l'anémie pernicieuse avec de la levure ou des préparations de levure mélangée au suc stomacal normal. (*Hospitalstid*, 1934, p. 369.)
- LEDERER. — Sur la digestion du fer alimentaire chez l'homme normal, dans l'anémie hypochrome et dans l'anémie pernicieuse. (*Journ. Belge de Gastro-Entéro.*, 1939, p. 551.)
- LESNE-BRIKAS. — Le traitement cuprique des anémies par carence alimentaire. Ses bases physiologiques. (Soc. de Path. comparée, 14 déc. 1937.)
- LIMARZI (C.), JONES (R.), PAUL (J.). — L'anémie des cirrhotiques. (*Am. J. Clin. Path.*, 13, 231, 1943.)
- LÉPER (M.). — Anémie plasmatique et anémie globulaire. (*Prog. Méd.*, novembre 1945.)
- LAYANI (F.), ASCHKENAZY. — Guérison d'une anémie hypochrome protéoprive par des extraits hépatiques et par la méthionine. (*B. et M. de la Soc. Méd. des H. de Paris*, 3 juin 1949.)
- MAMIE (M.) et RIVIER (J.-L.). — Acide folique et anémies hyperchromes. (*Zeitsch f. Vitaminforsch*, 18, 91-105, 1946.)
- MAMOU (H.) et ATTAL (C.). — Diagnostic différentiel délicat entre anémie de Biermer et anémie macrocytaire nutritive. Une observation d'anémie macrocytaire, plus ostéopathie de carence chez un malade fortement carencé. (*B. et M. de la Soc. Méd. des H. de Paris*, 9 juillet 1948.)
- MAC DONOUGH (K.-B.), BORGES (D.). — Etude des rapports entre le rachitisme et l'anémie. (*J. of Lab. and Clin. Med.*, 1937, p. 813.)

- MARCHAL (G.). — Les anémies par carence alimentaire sous l'occupation.
- ROUAULT et DEPREZ. — Exposition des conséquences pathologiques de la guerre. (*Le sang*, p. 410, 1942-1943. - *Fiches Médicales*, nov. 1946.)
- MAURIAC, LAVAL, MONMAYEU. — Anémie par carence. Dix observations. (*Paris-Médical*, 20 novembre 1941.)
- MAZZOLENI et PIEMONTE. — Les modifications hématologiques au cours de la maladie de famine. (*Minerva Medica*, 1^{er} août 1947.) (45 cas.)
- MEULENGRACHT (E.), GORMSEN (H.-I.). — Le sang dans l'infection subaiguë et la cirrhose atrophique du foie. (*Blood Balt*, 1948, N° 12.)
- MONGES. — La forme diarrhéique de l'anémie pernicieuse. (*Le Sud Médical et Chirurgical*, mai 1939.)
- La diarrhée symptomatique des anémies hyperchromes. (*J. des Praticiens*, 18 novembre 1939.)
- MOORE, VILTER et SPIES. — Anémie macrocytique nutritionnelle chez des malades présentant de la pellagre ou d'autres signes de carence du complexe B. (*J. Lab. et Clin. Méd.*, 29 décembre 1944.)
- MORAWITZ (P.). — Anémie des gastrectomisés et ses relations avec l'anémie pernicieuse. (*Arch. Kerdsh.*, 1930, p. 305.)
- MOREAU (J.). — Les données récentes sur la thérapeutique des anémies hyperchromes macrocytaires. (*Ouest-Médical*, mai 1948.)
- MOURIQUAND (G.), M^{me} EDEL. — Les dystrophies inapparentes. Carences alimentaires et troubles de l'hématopoïèse. (Clinique Expérimentation. *Presse Médicale*, 31 janvier 1948.)
- MULLER (M.-B.) et TROUILLER (M.). — A propos d'un cas d'anémie de Biermer à forme diarrhéique. (*Le Sang*, p. 486, 1947.)
- NAPIER (L.-E.), DAS GUPTA (C.-R.), CHAUDHURI (R.-N.). — L'anémie tropicale macrocytique aux Indes. (*Lancet*, 1938, t. Z.)
- NICAUD (P.), ROUCAULT (M.) et FUCHS (H.). — Six observations d'anémie par carence. (B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1942.)
- OLMER (J.). — Thérapeutique des anémies graves. (*Marseille-Médical*, 15 août 1946.)
- La levure de bière dans la thérapeutique des anémies graves. (Journées Médicales Tunisiennes, 13-20 avril 1946.)
- OLMER (J.) et SARLES (H.). — Anémies graves hépato résistantes et levuro curables (2 cas). (*Presse Méd.*, 13 juillet 1946.)
- PECO (G.). — Anémie multicarentielle avec gastrite atrophique (1 cas). (*São Paulo Med.*, février 1943, p. 131.)
- POLONOWSKI (C.). — Mise au point de physiologie. Facteurs anti-pernicieux. (*Sem. des Hôp. de Paris*, 14 janv. 1949, p. 169.)
- POUMAILLOUX (M.). — Sur la fréquence de l'anémie de carence alimentaire chez les femmes. (*Le Sang*, 1942-1943.)
- RODRIGUEZ-MOLINA (R.). — Hématologie de la Sprue. (*Trop. Méd.*, 15, 89, 1939.)
- ROHMER (P.) et BEZSONOFF. — La vitamine C et l'hématopoïèse. (*C.R. Soc. Biol.*, 1938, 127.)
- ROMINGER (E.) et BOMSKOV (C.). — Etude sur les anémies hyperchromes dans la production expérimentale de désordres analogues à la Sprue. (In *Rev. d'Hématologie*, 1949.)
- ROW (T.-R.-K.). — Anémies carentielles et thérapeutique substitutive. (*Antiseptie*, p. 594, novembre 1943.)
- SCHARTUM-HANSEN (H.). — Myélogramme au cours de l'anémie pernicieuse et des anémies macroblastiques. (*Folia Hæmat.*, 58, 1937.)
- SCHERER (E.). — Anémie hyperchrome et sténose intestinale. (*Klin. Wochsch.*, 1930, page 790.)

- SCHIFF (L.), RICH (M.). — Le principe hématopoiétique dans le foie humain malade. (*Am. J. Med. Sc.*, 1938, page 196.)
- SIR L.-E.-H. WHITBY et C.-J. BRITTON. — Anémies associées à une affection du tube digestif. (*In disorders of the Blood*, 1947.)
- SOULIER. — Anémie pernicieuse et anémies macrocytaires voisines. L'acide folique. (*Le Sang*, p. 330, 1946.)
- SPIES (T.-D.) et CHIMM (A.-B.). — Etude sur l'anémie de la pellagre (30 sujets alcooliques atteints de pellagre). (*J. of Clin. Invest.*, 1935, p. 941.)
- SPIES. — Etude de 32 cas d'anémie nutritionnelle. L'acide folique. (*Lancet*, 1948, p. 239.)
- SPIES et SUAREZ (R.-M.). — Réponse de la Sprue tropicale à la vitamine B12. (*Blood*, 1948, p. 1213.)
- SPIES, LOPEZ, MILANES et CULVER. — Observations démontrant l'action hématopoiétique de la vitamine B12 dans la Sprue. (*South. Med. J.*, juin 1948, p. 523.)
- STONE (R.) et SPIES. — L'effet de l'extrait de foie et de la vitamine B12 sur les lésions muqueuses de l'anémie macrocytique. (*Lab. A. Clin. Méd.*, août 1948, p. 1019.)
- SURE (B.), KIK (M.-C.) et WALTER (D.-J.). — L'effet des avitaminoses sur la fonction hématopoiétique (vit. A, B, E). (*Journ. of Biol. Chem.*, 1929.)
- TARA (St.). — (*Le Sang*, 1942.)
- TAYLOR (C.-F.) et CHUTTANI (P.-N.). — Anémie nutritionnelle macrocytique et carence en protéines animales. (*Brit. Med. J.*, p. 800, 1945.)
- THIROUX et MOURIQUAND. — Les maladies par carence et principalement les carences en aliments protecteurs dans les colonies françaises. (Rapp. au Cong. Int. de Méd. Trop. d'Amsterdam, sept. 1938. - In *Journal Méd. Français*, décembre 1938.)
- TORRIOLI (M.) et TRAVIA (L.). — Anémie due aux carences alimentaires. (*Polyclinico Sez. Prat.*, janvier 1946.)
- TZANCK (A.) et DREYFUS (A.). — Les anémies et leur traitement. (*Hémato du Praticien*, t. 2, 1939.)
- VOTILA. — La fonction antianémique de l'intestin grêle. (*Acta Medica Scandinavia*, 29 avril 1938.)
- VARELA (M.-E.). — Anémie de la cirrhose hépatique. (*Pathogénie Hæmatol. Clinica*, 1946.)
- VAUGHAN (J.) et HUNTER (D.). — Le traitement par la Marmitt de l'anémie hyperchrome mégalo-cyrique de la stéatorrhée idiopathique. (*Lancet*, 1932, p. 829.)
- VILTER (R.-W.). — Etiologie, diagnostic et traitement de l'anémie nutritionnelle macrocytique. (*Dia. Méd.*, 1944, p. 114.)
- VIMET. — Diagnostic, évolution et thérapeutique des anémies par carence. (Thèse Paris, 1945.)
- WAITZ (R.) et WELLERS (G.). — Modifications hématologiques et humorales dans les syndromes de dénutrition des camps de concentration. (*Le Sang*, p. 340, 1948.)
- WALTERS (J.-H.), ROSSITER (R.) et LEHMAN (H.). — Modifications du volume du sang dans la déficience en protéines. (*The Lancet*, février 1947.)
- WATSON (J.) et CASTLE (W.-B.). — Anémie nutritionnelle macrocytique au cours de la gestation. (*Am. J. Med. Sc.*, 211-513, 1946.)
- WILLS (Lucy). — Anémie pernicieuse, nutritionnelle, macrocytique et Sprue tropicale. (*Blood*, N.-Y., 1948, N° 1.)
- WILLS et EVANS (B.). — Anémie tropicale macrocytique. Relations avec l'anémie pernicieuse. (*Lancet*, 1938.)

- WILLS, CLUTTERBUCK et EVANS. — Un facteur nouveau dans la production et le traitement des anémies macrocytaires et ses rapports avec d'autres principes hémopoïétiques dans le traitement de l'anémie pernicieuse. (*Biochem. J.*, 1937, p. 2136.)
- WINTROBE (M.). — Relations entre affections hépatiques et anémie. (*Arch. of. Int. Med.*, février 1936, p. 289.)
— Sprue. (In *Clinical Hématology*, 1946.)
- WRIGHT. — Relation entre acide folique, vit. B12 et métabolisme de l'acide nucléique.
- ZUBIRAN (S.). — Anémie dans les carences alimentaires. (*Preusa Med. Mex.*, décembre 1945.)

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue laira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

